

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1970

130

THÈSE

891

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

François, Jacques DELRIEU

Interne - Médaille d'Or des Hôpitaux de Paris

Attaché - Assistant à la Faculté

Né le 22 Mars 1938 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le

LES ROSETTES RHUMATOIDES

Tentative d'unification des Polyarthrites Rhumatoïdes

Président de thèse : Monsieur F. DELBARRE (Professeur)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1970

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

François, Jacques DELRIEU

Interne - Médaille d'Or des Hôpitaux de Paris

Attaché - Assistant à la Faculté

Né le 22 Mars 1938 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le

LES ROSETTES RHUMATOIDES

Tentative d'unification des Polyarthrites Rhumatoïdes

Président de thèse : Monsieur F. DELBARRE (Professeur)



A mes parents

A ma femme

A mon fils

A mon beau-père

En témoignage de ma profonde admiration.

A Monsieur le Professeur F. DELBARRE

Doyen de la Faculté de Médecine Cochin-Port Royal
Professeur de Clinique de Rhumatologie Médicale et Sociale.

qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.
Que ce travail, dont il est l'initiateur,
soit le témoignage de notre reconnaissance
et de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur VIC DUPONT

Professeur à la Faculté de Médecine Bichat-Beaujon

Médecin de l'Hôpital Claude Bernard

Titulaire de la Chaire de Réanimation Médicale.

Il nous a guidé tout au long de
nos études.

Puisse sa généreuse bienveillance
ne jamais nous quitter.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550207_0030

A nos Maîtres d'Externat

Monsieur le Docteur C. NARDI

Monsieur le Professeur P. MOLLARET

Monsieur le Professeur A. GROSSIORD

Monsieur le Professeur J. NICK

A nos Maîtres d'Internat

Monsieur le Professeur C. COURY

Monsieur le Docteur P. BOURGEOIS

Monsieur le Professeur A. DOMART

Monsieur le Professeur P. MOLLARET

Monsieur le Professeur L. AUQUIER

Monsieur le Professeur F. DELBARRE

Médaille d'or

Monsieur le Professeur P. CASTAIGNE

Monsieur le Professeur G. RICHEL

A nos autres Maîtres dans les Hôpitaux

Monsieur le Professeur Agrégé J. RUFFINO

Monsieur le Professeur Agrégé J. ROGE

Monsieur le Professeur Agrégé J. HAZARD

Monsieur le Professeur Agrégé M. GENTILINI

Monsieur le Professeur VIC DUPONT

Monsieur le Docteur J. CAYLA

Monsieur le Professeur Agrégé P. MASSIAS

Monsieur le Professeur J. LAPRESLE

Monsieur le Professeur Agrégé P. RONDOT

Monsieur le Professeur Agrégé D. LAPLANE

Monsieur le Professeur Agrégé J. P. MERY

Monsieur le Professeur Agrégé C. AMIEL

Monsieur le Professeur Agrégé R. ARDAILLOU

A nos Maîtres à la Chaire de Pathologie Expérimentale et Comparée

Monsieur le Professeur F. P. MERKLEN

Monsieur le Professeur P. BERTHAUX

Monsieur le Professeur Agrégé F. COTTENOT

Monsieur le Professeur Agrégé J. PAUPE

Monsieur le Professeur Agrégé M. RENOUX

Monsieur le Professeur Agrégé H. WARGON

Qui nous ont initié à l'immunologie.

A tous ceux qui nous ont enseigné et à qui nous nous sentons
amicalement liés.

Monsieur le Docteur F. VACHON

Monsieur le Docteur J. EMILE

Monsieur le Docteur Ph. AMSTUTZ

Monsieur le Docteur J. P. COULAUD

Monsieur le Docteur C. BAZIN

Monsieur le Docteur J. B. PAOLAGGI

Monsieur le Docteur S. BRAUN

Monsieur le Docteur L. CHOURAKI

Monsieur le Docteur C. J. MENKES

Monsieur le Docteur P. BRUNET

Chefs de clinique

Assistants des Hôpitaux

A Monsieur le Docteur J. F. BACH

Chef de Clinique - Assistant des Hôpitaux

A Monsieur le Docteur B. AMOR

Maître de Recherches I N S E R M

A Madame le Docteur A. LE GO

Attachée de Recherches I N S E R M

Dont l'aide et les conseils nous ont
été précieux.

A Madame C. PRUGNARD

Dont la contribution à la réalisation
technique de ce travail a été déterminante.

INTRODUCTION

...les données expérimentales, en tant du moins qu'il s'agit de la pathologie de l'homme, restent presque toujours sans application lorsqu'elles ne sont pas soumises incessamment au contrôle de la Clinique.

J. DEJERINE Leçon inaugurale.

Une proportion faible mais non négligeable de malades (15 p. 100 environ) qui semblent atteints d'arthrite rhumatoïde typique ne présentent pas dans leur sérum le facteur rhumatoïde, argument décisif du diagnostic et fondement actuel de l'autonomie de cette affection.

Ces polyarthrites dites séro-négatives, chez lesquelles on ne retrouve aucun critère formel pour les exclure du cadre de la maladie rhumatoïde, n'y sont pourtant acceptées qu'avec beaucoup de réticence.

Depuis une dizaine d'années de nombreuses techniques (immunocyto-adhérence, plages d'hémolyse en gel, immunofluorescence notamment) ont permis de mettre en évidence les anticorps au niveau des cellules qui les synthétisent.

Il était alors logique de tenter de caractériser le Facteur Rhumatoïde au lieu même de sa formation.

Avant d'envisager cet aspect, nous rappellerons brièvement les principales caractéristiques du Facteur Rhumatoïde, et nous décrirons la méthode de l'immuno-cytoadhérence sur laquelle nous nous sommes fondés.

LE FACTEUR RHUMATOÏDE ET SES MOYENS DE DETECTION HABITUELS

La présence de Facteur Rhumatoïde (F. R.) dans le sérum des malades est la plus spécifique des perturbations immunologiques de la maladie.

1 -PRINCIPAUX CARACTERES ET SIGNIFICATION

Le comportement immunologique du F. R. est celui d'un anticorps anti-immunoglobuline, réagissant avec les immunoglobulines G. (Ig. G.), mais non avec les autres classes (Ig. A . et Ig. M.).

Ce système antigène-anticorps (Ig. G. - F. R.) est du type précipitant. Les réactions de précipitation, en milieu liquide notamment - avec des immunoglobulines G agrégées solubles comme antigène - ont prouvé la réalité de l'union antigène-anticorps et son aspect classique avec zone d'excès d'anticorps, zone d'équivalence et zone d'excès d'antigène.

La transformation de la réaction de précipitation en réaction d'agglutination passive par fixation de l'antigène sur une particule inerte (hématie, particule de latex) a été appliquée à ce système et constitue la méthode courante de détection du F. R.

L'origine cellulaire du F. R. - comme de l'ensemble des l'anticorps - a été prouvée par immunofluorescence (MELLORS) ; elle a lieu dans les cellules lymphoplasmocytaires de la rate et des ganglions.

Le F. R. est classiquement une immunoglobuline M. (Ig. M.), macroglobuline de poids moléculaire 1.10^6 (indice d'ultracentrifugation $Sw_{20} = 19$ s) indentique quant à sa nature physico-chimique aux autres macroglobulines, macroglobuline normale, macroglobuline de WALDENSTROEM, et partageant avec ces dernières le caractère antigénique M porté par le fragment Fc de la molécule d'immunoglobuline.

Mais, si l'activité rhumatoïde est prédominante dans la classe des Ig. M., des études plus récentes (9) ont montré son existence parmi les immunoglobulines G. et les immunoglobulines A.

Cette distribution de l'activité antiglobuline parmi les différentes classes d'immunoglobulines vient à l'appui de la théorie selon laquelle les facteurs rhumatoïdes représentent des anticorps formés en réponse à une stimulation antigénique par les Ig. G. modifiées de l'hôte, la prépondérance des Ig. M. militant pour certains en faveur d'une stimulation antigénique continue.

2 - LE REACTIF DU FACTEUR RHUMATOÏDE

Le F. R. réagit avec les immunoglobulines G.

A. Réaction avec les Ig. G. humaines natives

In vivo, le F. R. réagit avec les Ig. G. du sujet, formant avec elles des complexes solubles circulants (1 molécule de F.R. et 6 à 8 molécules d'Ig. G.), d'indice d'ultracentrifugation $Sw_{20} = 22$ s. Cette réactivité se fait vis à vis de déterminants antigéniques présents sur la molécule native d'immunoglobuline, probablement des déterminants de surface.

In vitro, l'inhibition de ce type de réaction est utilisée pour la détermination des groupes Gm des Ig. G.

B. Réactions avec les immunoglobulines de lapin et la fraction sérique II de COHN.

C'est de la spécificité de ce groupe de réactions que découlent les méthodes de détection classiques du F. R.

. Le premier type de réaction, connu initialement, repose sans doute sur l'identité antigénique partielle des Ig. G. humaines et de celles du lapin, ces deux variétés ayant d'une part des déterminants antigéniques propres, d'autre part des déterminants antigéniques communs. Si l'organisme se met à former des anticorps contre le second type de déterminant de ses propres immunoglobulines, ces anticorps réagiront également avec les immunoglobulines de lapin porteuses du même type de déterminants antigéniques.

. Les réactions du F. R. avec les immunoglobulines humaines de la fraction II de COHN utilisent toutes comme indicateur des particules inertes (latex, bentonite...) sensibilisées par ces globulines qui doivent être dénaturées (cette dénaturation peut être le fait du fractionnement lui-même, de la conservation à 4°C de la fraction II, de son chauffage à 63°C pendant 10 minutes ou de sa fixation à la surface de particules inertes.)

Ainsi des groupements antigéniques profonds, intra-moléculaires sont rendus disponibles.

Au total, une multitude de déterminants antigéniques des immunoglobulines humaines peut donner lieu à la formation par l'organisme d'autant de facteurs rhumatoïdes. Chacun de ces F. R. est monospécifique, c'est-à-dire qu'il ne réagit qu'avec l'un des déterminants

antigéniques mentionnés. Chacune de ces différentes spécificités du site anticorps peut être portée par l'un des 3 grands types d'immunoglobulines, Ig M. avant tout, mais également Ig. G. et Ig. A.

3 - METHODES HABITUELLES DE MISE EN EVIDENCE DU F. R.

Depuis les recherches de Waaler (1940) et Rose (1948), un grand nombre de réactions d'agglutination destinées à déceler la présence du F. R. ont vu le jour.

Toutes nécessitent de mettre en jeu :

- . le F. R. (sérum à tester)
- . des immunoglobulines humaines ou animales, natives ou sous forme d'agrégats
- . un corps inerte sur lequel adhèrent les globulines.

Les diverse méthodes se différencient l'une de l'autre par le support utilisé (hématies de mouton, hématies humaines, particules de latex...) et par la liaison qui unit ces particules aux globulines (réaction antigène-anticorps, adsorption physique...)

Quelques uns des tests les plus communément utilisés sont résumés dans le tableau I.

4 - ASPECTS TECHNIQUES

Dans les systèmes utilisant la fixation d'un anticorps sur un globule rouge (type réaction de Waaler-Rose) le mode de sensibilisation doit être précisé.

En effet, il importe de ne sensibiliser les hématies ni trop - ce qui ajouterait en sensibilité et retirerait en spécificité - ni pas assez.

C'est pourquoi, toutes les techniques recherchent pour quelle dilution minimum se produit une agglutination : c'est le titre d'agglutination basale. La sensibilisation emploie une fraction de ce titre (variable suivant les auteurs : la moitié du titre pour beaucoup, le tiers pour d'autres) qu'il faut vérifier chaque fois que l'on pratique la réaction.

Nous avons ainsi, avec les conseils de J. F. BACH (18), appliqué à la détection du F. R. le principe de l'immunocytoadhérence.

Type de réaction envisagée	Nature des gamma - globulines utilisées	Nature du support	Type de liaison entre gamma-globuline et le support	Sérum de P. C. E. présentant la réaction
Réaction de Waaler - Rose.	Agglutinines de lapin anti-hématie de mouton	Hématie de mouton	Immunologique	60 à 70 %
Réaction de Waaler - Rose, variante de Waaler-Vaughan	Anticorps humains anti-Rh incomplets	Hématie humaine O Rh+	Idem	
Réaction de Waaler - Rose modifiée par Jacqueline, Eyquem et Podliachouk	Agglutinines de lapin anti-hématies humaines	Hématies humaines O Rh -	Idem	70 %
Test de Heller	Gammaglobulines humaines (fraction II de Cohn)	Hématies de mouton, tannées	Adsorption physique	70 à 75 %
Test au Latex (Singer et Plotz)	Idem	Particules de Latex	Idem	75 à 85 %
Bentonite (Bloch et Bunim)	Idem	Particules de Bentonite.	Idem	75 à 85 %

L'IMMUNO CYTOADHERENCE

L'immunocytoadhérence décrite conjointement en 1964 par NOTA et collaborateurs (15) et par ZAALBERG (16) consiste en la fixation de l'antigène à la surface des cellules contenant l'anticorps correspondant.

Les antigènes figurés sont aisément reconnus à l'examen microscopique ; les antigènes solubles peuvent être révélés par fixation sur une particule figurée telle une hématie. Les premiers auteurs utilisaient en général des bactéries comme antigène figuré. BIOZZI et collaborateurs (12, 13, 14) ont préféré aux bactéries les hématies hétérologues aisément reconnaissables au sein des suspensions cellulaires. Nous décrirons leur technique en leur faisant de larges emprunts.

1 - TECHNIQUE

Des animaux (cobayes, souris) sont immunisés par des globules rouges hétérologues, globules de mouton, de pigeon ou d'homme (groupe A) faciles à reconnaître car morphologiquement différents.

Un nombre fixe de cellules spléniques ou ganglionnaires après isolement - $6 \cdot 10^6$ - est mis en présence des globules rouges utilisés pour l'immunisation, leur nombre variant pour chaque espèce (en raison de leur différence de taille) $24 \cdot 10^6$ pour les globules de mouton, $12 \cdot 10^6$ pour les globules d'homme et $4,8 \cdot 10^6$ pour les globules de pigeon. Le mélange est fait dans un volume final de 1 ml de solution de HANKS.

Les tubes sont placés à 4°C, agités après 3 ou 4 heures et laissés au repos à 4°C pendant 16 heures environ. Pour obtenir une dispersion homogène de la préparation, les tubes sont agités mécaniquement par rotation verticale pendant 10 minutes à raison de 16 révolutions par minute. Il se forme ainsi des "rosettes" constituées par la cellule lymphoïde entourée des globules rouges "attachés" à sa surface. Le nombre de cellules qui présentent l'immunocytoadhérence est alors déterminé dans un hématimètre de MALASSEZ, en examinant la chambre entière, et en établissant leur pourcentage par rapport au nombre de cellules lymphoïdes étudiées (ce qui correspond à 6 000 cellules lymphoïdes). Le nombre de "rosettes" est exprimé comme la valeur moyenne obtenue dans trois lectures différentes.

2 - CARACTERISTIQUES PRINCIPALES DE L'IMMUNOCYTOADHERENCE.

A. Spécificité

L'immunocytoadhérence est due à la réaction entre les antigènes des globules rouges et les anticorps présents à la surface des cellules

actives car sa spécificité est identique à celle des anticorps humoraux. Ceci est illustré par les expériences rapportées dans le tableau emprunté à BIOZZI.

Immunisation de cobaye avec glo- bules rouges de	Titres agglutinines sériques anti glo- bules rouges			Rosettes p. 1000 cellules ganglionnaires constituées par globules rouges de :		
	mouton	pigeon	homme	mouton	pigeon	homme
Mouton	1/7600	1/32	1/48	11,5	0,1	0,2
Pigeon	1/32	1/7600	1/32	0,4	11,3	0,2
Homme groupe A	1/64	1/32	1/7600	0,7	0,8	5

Tableau II.

Les faibles taux d'agglutination sont équivalents aux taux d'anticorps naturels présents chez les animaux témoins. De même le petit nombre de "rosettes" non spécifiques est compris dans les limites des valeurs obtenues chez les animaux non immunisés..

Il s'agit donc d'un même et unique phénomène détecté soit à l'échelon du lymphocyte soit à celui de l'anticorps circulant.

B. Immunisation active et sensibilisation passive.

La possibilité de fixation passive des anticorps cytophiles aux cellules doit être prise en considération. Cette hypothèse peut être

éliminée : les souris immunisées par des globules rouges de mouton ont un titre très élevé d'agglutinines sériques et un taux très important de rosettes dans la rate, mais au niveau des ganglions lymphatiques il n'y a pas d'augmentation du nombre des rosettes. Malgré le titre élevé des anticorps circulants il n'y a donc pas de sensibilisation passive des cellules ganglionnaires. Par contre, ce phénomène a lieu au niveau des macrophages péritonéaux.

Lors des immunisations doubles (globules rouges de mouton + globules rouges de pigeon) la majorité (90 %) des rosettes formées par les cellules des organes lymphoïdes sont pures (une seule catégorie de globules rouges), alors que les cellules d'exsudat péritonéal, sensibilisées passivement, donnent naissance à des rosettes mixtes.

Enfin, on n'a jamais pu démontrer, tant *in vitro* que *in vivo* la fixation passive d'anticorps sur les cellules de la lignée lymphoplasmocytaire (11).

Les cellules qui forment les rosettes dans le tissu lymphoïde d'animaux immunisés sont donc probablement celles qui synthétisent les anticorps. C'est donc une méthode privilégiée d'étude des cellules productrices d'anticorps.

C. Cinétique

On détermine à des temps successifs, au cours d'immunisation primaire et secondaire, le nombre de rosettes formées par les cellules de la rate et le titre des agglutinines sériques.

En cas d'immunisation primaire, le nombre de rosettes augmente rapidement à partir du 3^e jour (temps minimum de doublement de 16 heures) est maximum au 5^e jour et décroît à partir du 7^e jour. Le taux

d'agglutinine évolue parallèlement au nombre de rosettes du 3^e au 7^e jour (phase ascendante : temps de doublement 22 heures), mais après le 7^e jour, il y a un palier, puis une décroissance du taux beaucoup moins rapide que celle des rosettes.

En cas d'immunisation secondaire (faite chez la souris 45 jours après la 1^{ère} injection), le nombre de rosettes (redevenu bas mais néanmoins supérieur au nombre avant immunisation) croît très rapidement et atteint son maximum (double du précédent) au 3^e jour (temps de doublement de 8 heures). A partir du 7^e jour leur nombre commence à diminuer.

Le titre d'agglutinine resté élevé après la 1^{ère} injection subit une onde ascensionnelle (temps de doublement de 15 heures) telle qu'on peut la voir dans une réaction secondaire.

D. Le complément n'intervient pas dans le phénomène (son blocage par de l'E.D.T.A. n'empêche pas la formation des rosettes).

Il s'agit d'une méthode d'exploration de la réaction avec anticorps circulants, donc de la réaction d'hypersensibilité humorale et non de la réaction d'hypersensibilité retardée.

Tel est le principe de l'immunocytoadhérence que nous avons appliqué à la recherche du Facteur Rhumatoïde.

M A T E R I E L E T M E T H O D E S

Chez les sujets atteints de maladie rhumatoïde, la mise en présence de lymphocytes - formateurs de Facteur Rhumatoïde ? - et de globules rouges humains recouverts d'immunoglobulines de lapin - "réactant" du F. R. - entraîne la fixation des hématies à la périphérie d'un lymphocyte, réalisant l'aspect d'une rosette.

I - TECHNIQUE

A. Préparation des lymphocytes

25 millilitres de sang sont recueillis par ponction veineuse dans un tube à essai contenant 0,5 ml d'héparine et mis immédiatement à sédimenter, inclinés à 45° par rapport à l'horizontale, dans une étuve réglée à la température de 37°C.

Cette sédimentation - d'une durée de 45 à 90 minutes variable d'un malade à l'autre car fonction de la vitesse de sédimentation - va isoler dans la moitié inférieure du tube la masse des globules rouges, le surnageant comprenant les cellules blanches, lymphocytes et polynucléaires.

On recueille le surnageant que l'on fait passer sur une colonne de polyamide ou de coton qui a la propriété de retenir dans ses mailles les polynucléaires. Le filtrat ainsi obtenu est fait à 80 % environ de lymphocytes. Ces lymphocytes sont alors lavés trois fois afin de les débarrasser des anticorps sériques, un choc hypotonique léger étant pratiqué à cette occasion afin d'éliminer d'éventuels globules rouges

restés dans le surnageant. Après le 3^{ème} lavage, les lymphocytes sont repris dans 1 ml de solution de Hanks et comptés. Différents échantillons sont réalisés dans des tubes à hémolyse, contenant de 3 à 4 millions de lymphocytes dans un volume de 0,5 ml prêts pour la réaction.

B. Préparation des globules rouges sensibilisés

On utilise des globules rouges humains provenant d'un sujet du groupe O Rh - (10 ml de sang frais fournis par le Centre de Transfusion de l'Hôpital). Les hématies isolées (culot globulaire) sont lavées quatre fois dans du sérum physiologique puis remises en suspension à 2 % à partir du culot.

Le sérum sensibilisant est un immun-sérum de lapin antiglobules rouges humains de l'Institut Pasteur, utilisé également pour la réaction d'hémagglutination de "Waler-Rose". Nous l'utilisons à une dose inférieure à celle recommandée pour cette dernière réaction, au demi ou au quart d'un titre déjà subagglutinant.

Il existe une marge de 2 dilutions, variable selon les échantillons d'hémagglutinines. Pour une série de tests pratiqués le même jour on étudie les lymphocytes d'un témoin sain et d'un sujet "positif" ; on sensibilise 2 suspensions d'hématies par des dilutions d'agglutinines à $\frac{1}{2}$ et $\frac{1}{4}$ de celle utilisée pour la réaction de Waler-Rose. Avec la dilution $\frac{1}{4}$ le sujet positif donne presque toujours des rosettes alors que le témoin n'en donne pas. Si les 2 tests sont négatifs, on utilise la dilution au $\frac{1}{2}$.

La sensibilisation des globules rouges se fait en ajoutant un volume de suspension globulaire au même volume de dilution de l'immun-sérum de lapin ; le mélange est laissé une heure à l'étuve à 37°, puis

les hématies sont lavées une fois et reprises dans le même volume de solution de Hanks.

C. La réaction proprement dite

Elle consiste à mettre en présence 4 millions de lymphocytes dans un volume de 0,5 ml et 20 millions de globules rouges sensibilisés (soit 0,25 ml de la préparation) dans un volume final de 1 ml (par adjonction de 0,25 ml de solution de Hanks) après avoir vérifié entre lame et lamelle qu'il n'y a aucune agglutination spontanée des hématies sensibilisées.

Le mélange est centrifugé 5 minutes à basse vitesse (1500 tours/mi-
nute) puis remis en suspension par agitation verticale lente pendant 10 minutes.

D. Lecture

La lecture se fait dans un hématimètre de Malassez en comptant dans un millimètre cube le nombre de lymphocytes présentant le phénomène de la "rosette" par rapport au nombre total de lymphocytes.

Deux lectures sur deux échantillons différents sont réalisés et la moyenne prise comme résultat définitif.

Nous considérons comme "rosette" tout lymphocyte ayant étroitement en contact à sa périphérie au moins 4 globules rouges. 7 ou 8 hématies forment une couronne continue autour du lymphocyte, rosette géométriquement parfaite mais dont la valeur immunologique pour le résultat final est la même.

E. Interprétation des résultats

En fonction du pourcentage de lymphocytes présentant le phénomène de

la rosette, nous considérons la réaction comme :

- négative de 0 à 3 pour mille
- douteuse de 4 à 5 pour mille
- positive de 6 à 10 pour mille
- fortement positive au delà de 10 pour mille.

2 . MATERIEL

La technique des rosettes a été faite 835 fois chez 573 sujets.

Ceux-ci se répartissent comme suit :

A. Témoins (136 cas)

16 sujets indemnes de toute maladie (personnel médical et hospitalier)
120 malades atteints d'affections ne donnant pas de réaction de
Waller-Rose positive (ulcères, hypertension, hyperthyroïdies, insuffisance
surrénale et thyroïdienne, cancers...)

B. Polyarthrites rhumatoïdes séro-positives certaines (critères de
l'American Rheumatism Association) - 120 cas.

C. Polyarthrites chroniques évolutives présumées rhumatoïdes mais
séro-négatives - 81 cas.

Pour ces deux derniers groupes c'est au cours de la même hospitali-
sation voire le même jour qu'ont été pratiqués conjointement vitesse
de sédimentation, réactions de Waller et Rose et du Latex F II et test
des rosettes rhumatoïdes.

D. Rhumatisme des connectivites

Lupus érythémateux disséminé (20 cas), Sclérodermie (8 cas),
périartérite noueuse (1 cas), polymyosite (1 cas).

E. Goutte (67 cas)

F. Rhumatismes inflammatoires divers : rhumatisme psoriasique (8cas), spondylarthrite ankylosante (7 cas), pseudo polyarthrite rhizomélique (3 cas), syndrome de Reiter, (2 cas), polychondrite chronique atrophiante (2 cas), rhumatisme rectocolitique (1 cas), chondrocalcinose (1 cas).

G. Rhumatismes dégénératifs (68 cas) : arthroses (36 cas) lombo-sciatiques (21 cas), divers (11 cas).

H. Affections dans lesquelles la réaction de Waaler-Rose peut être positive : transplantation rénale (7 cas), cirrhoses (6 cas), suppurations chroniques (2 cas), maladie d'Osler (1 cas), lymphosarcome (2 cas), Tabès (1 cas), tuberculose des organes hématopoiétiques (1 cas).

RESULTS

TEMOINS

Le test des rosettes rhumatoïdes a été positif 3 fois (2,2 %)

Nombre	Négatif	Douteux	Positif	Très positif
136	126 133 (97,8 %)	7	2 (1,5 %)	1 (0,7 %)

2 des 3 malades positifs sont atteints d'hyperthyroïdie, affection dont l'origine dysimmunitaire est soupçonnée.

Par contre, chez les 16 sujets indemnes de tout processus pathologique, le nombre de rosettes est toujours inférieur à 3 %.

Nombre	Négatif	Douteux	Positif	Très positif
16	16	0	0	0

POLYARTHRITES CHRONIQUES EVOLUTIVES

1. Résultats d'ensemble

Nombre	Négatif	Douteux	Positif	Très positif
201	45 (23 %)	9 (4 %)	61 (31 %)	86 (42 %)
73 %				

147 de ces 201 malades (73 %) ont un test des rosettes rhumatoïdes égal ou supérieur à 6 %. (différence significative avec les témoins : $p < 0,001$), les résultats étant compris entre 0 et 44 %.

2. Les polyarthrites rhumatoïdes séro-positives

Nombre	Négatif	Douteux	Positif	Très positif
120	23 30 (25 %)	7	34 (28 %)	56 (47 %)
75 %				

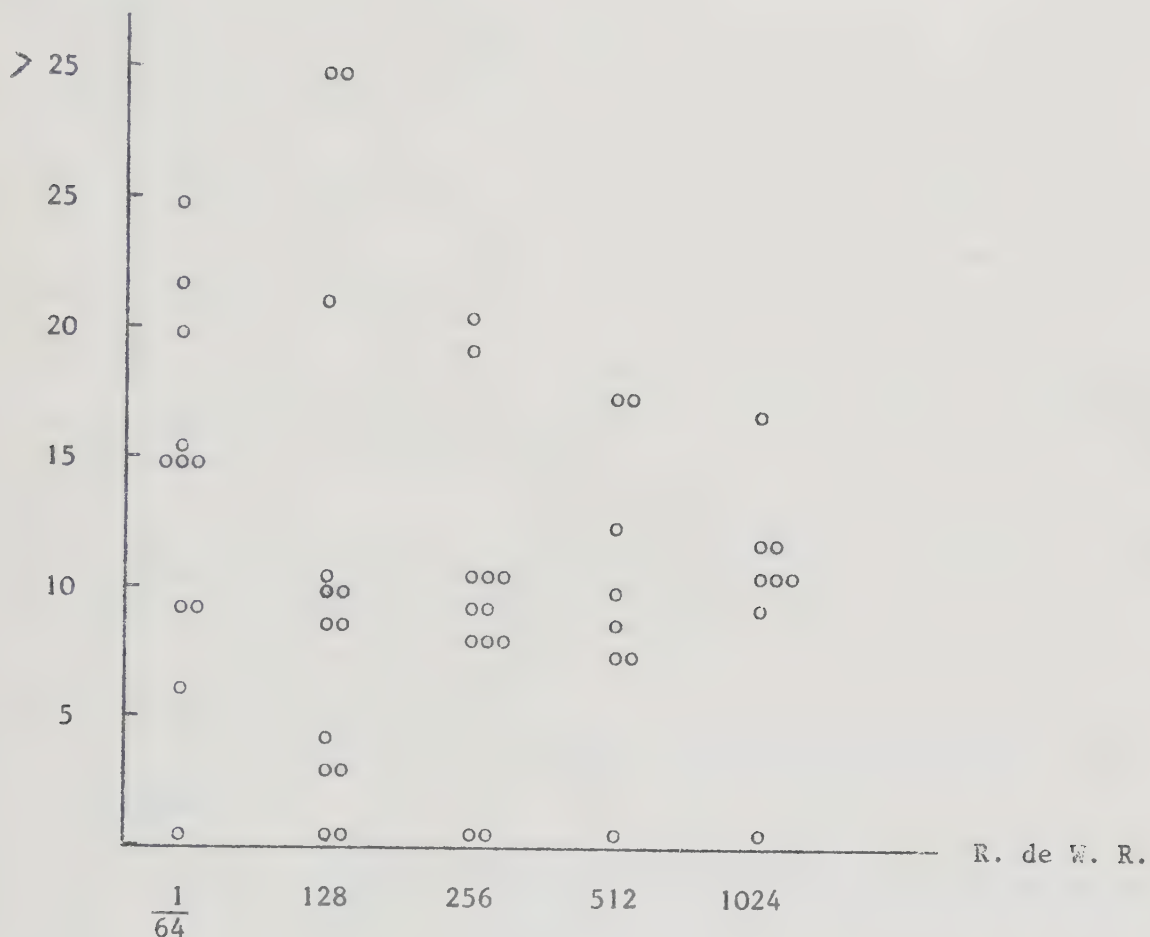
75 % seulement des polyarthrites rhumatoïdes séro-positives ont un test des rosettes rhumatoïdes positif, ce qui laisse apparaître l'absence de concordance entre la réaction de Waaler-Rose et le test des rosettes. (Tableau III.)

Tableau III.

Comparaison des Résultats

W. R. / R. R.

R. R./100b L.



Nous avons donc essayé de définir ce que représente la rosette rhumatoïde au cours de la polyarthrite séro-positive.

Puisque la mise en évidence du facteur rhumatoïde par la réaction de Waaler-Rose est le phénomène immunologique fondamental de la maladie, nous avons confronté les résultats de cette technique et ceux du test des rosettes avec différents caractères cliniques et biologiques de la maladie rhumatoïde.

A. Signes cliniques

1) Ancienneté de la maladie.

Les malades ont été répartis en différentes tranches selon la durée d'évolution (Tableau IV.)

Alors que le titre d'agglutination de la réaction de W.R. se répartit dans chaque tranche autour d'une moyenne (répartition "gaussienne" autour de des dilutions 1/128 et 1/256) le nombre des fortes positivités du test des Rosettes rhumatoïdes (R. R.) diminue avec l'ancienneté.

Plus la maladie est récente et plus la positivité du test des R. R. est franche et élevée.

De plus, le test des R. R. semble se positiver plus tôt que la sérologie classique ; plusieurs malades ont présenté un test très positif un mois après le début des troubles.

Nous montrons dans le tableau (V.) les résultats obtenus dans les polyarthrites évoluant depuis moins d'une année, le devenir de la sérologie étant par définition incertain.

2) Intensité de la douleur.

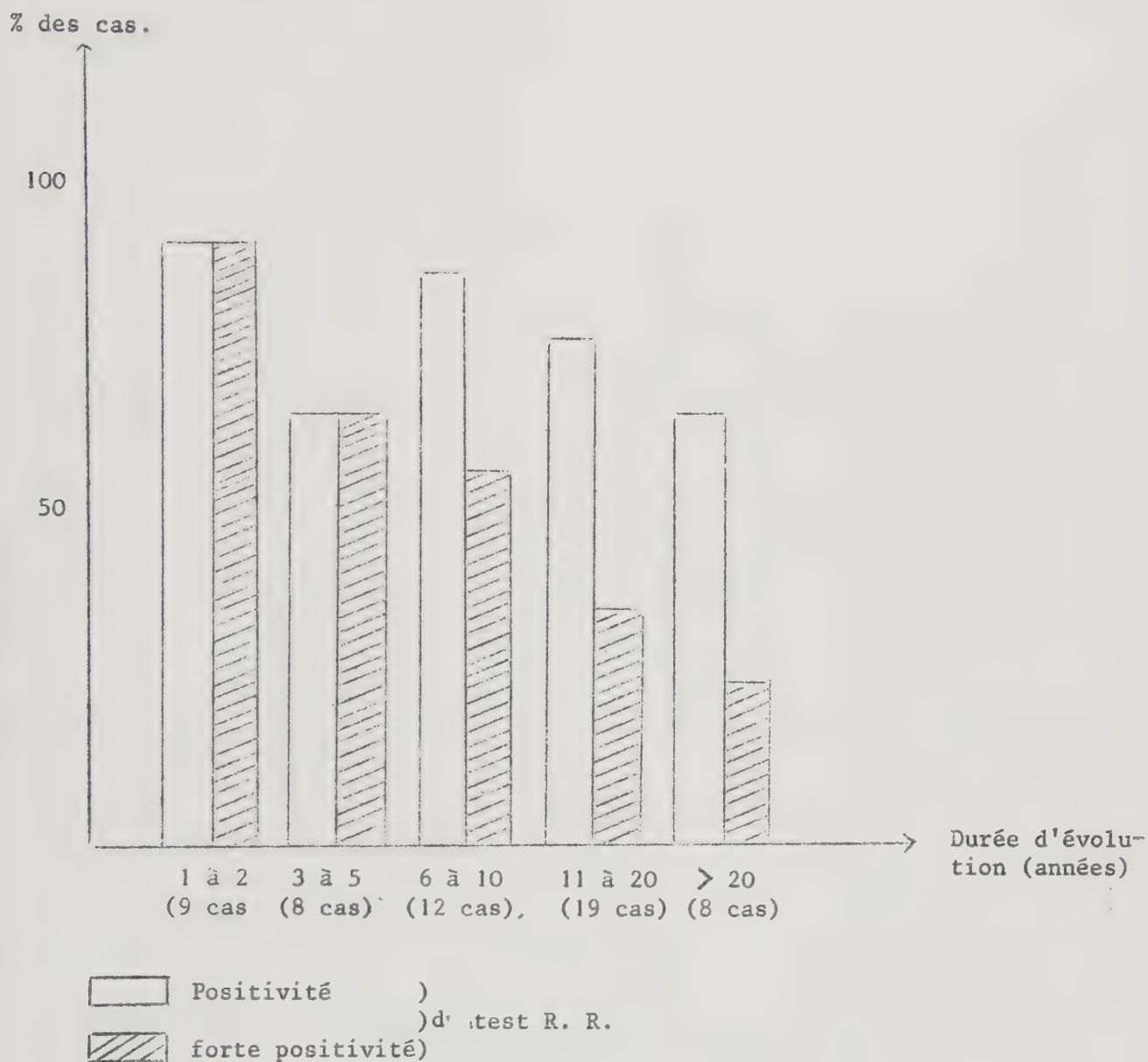
Nous avons classé les malades (traités et non traités) en 3 catégories :

- malades souffrant peu ou pas (+)
- malades présentant des douleurs d'intensité moyenne (+)
- malades hyperalgiques (++)

La douleur - que nous considérerions volontiers comme un indice d'évolutivité de l'affection - entraîne une forte positivité du test des R.R. (tableau VI) alors qu'elle n'influence pas le titre d'hémagglutination de la réaction de W. R.

Le pourcentage global de positivité ainsi que celui des fortes positivités est d'autant plus élevé que la douleur est intense ; chez les malades hyperalgiques le test a toujours été positif.

Tableau IV



Polyarthrites Rhumatoïdes

Incidence de l'ancienneté de la maladie.

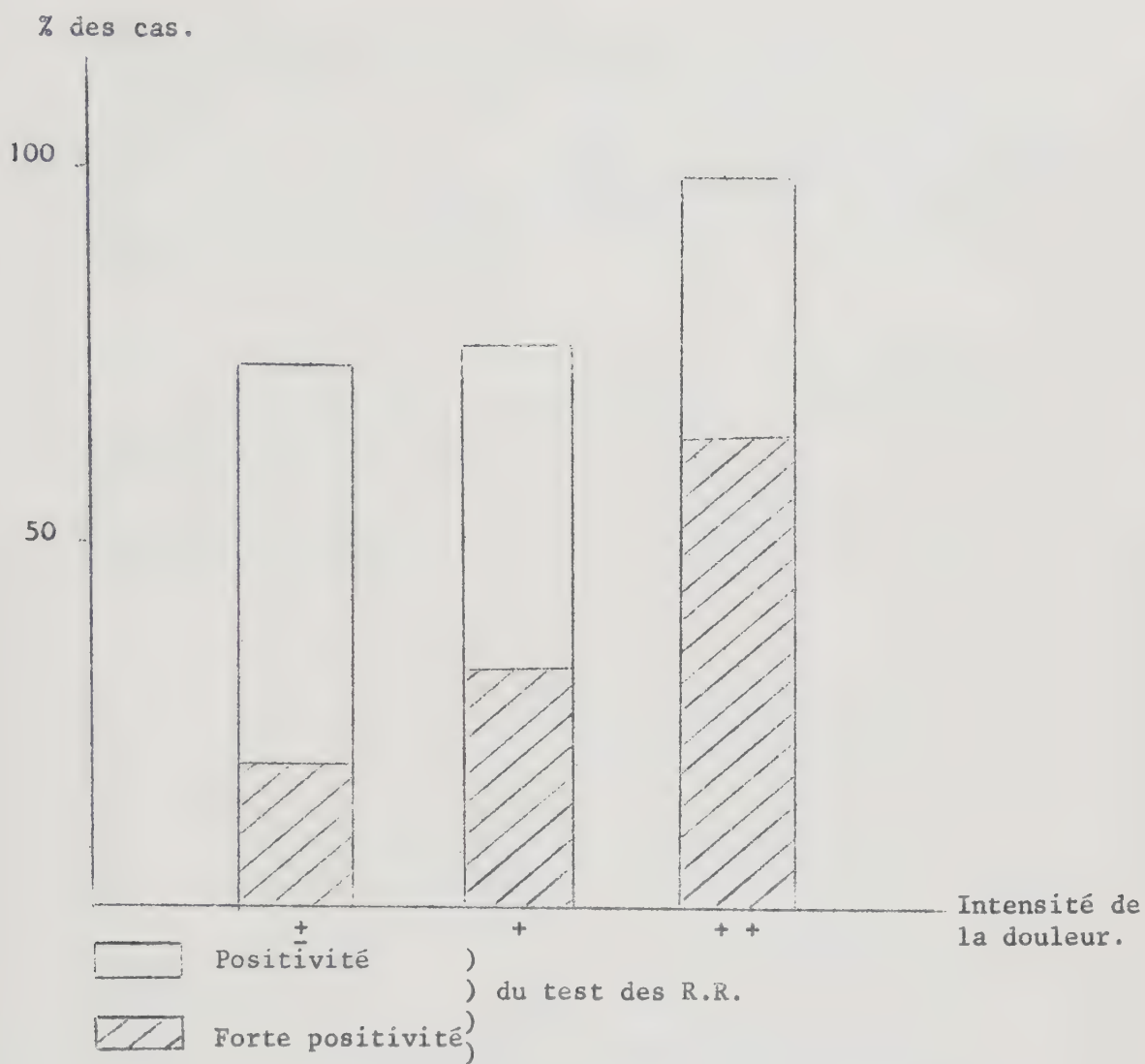


Tableau VI

Polyarthrites Rhumatoïdes

Pourcentage de cas positifs en fonction de l'intensité de la douleur.

3) Nombre d'articulations cliniquement atteintes.

Nous n'avons pas trouvé de corrélations significatives entre la valeur du test des R. R. et le nombre d'articulations cliniquement atteintes. Par contre, comme CARRIERE (21) nous retrouvons une sérologie rhumatoïde élevée ($\geq 1/512$) chez nos malades ayant plus de 10 articulations atteintes.

4) Topographie et intensité des altérations radiographiques.

La gravité des signes radiographiques est sans rapport avec la positivité du test des R. R.

L'existence ou non d'une carpite radiologique n'est pas également un élément significatif.

	W. R. +	W. R. -
R. R. +	4	9
R. R. -	0	1

Test des R. R. et réaction de W. R.
dans 14 cas de polyarthrites rhumatoïdes
évoluant depuis moins d'un an ($p < 0,01$)

B. Signes Biologiques

1) Sédimentation globulaire

Nous n'avons pas mis en évidence de relation significative entre l'accélération de la vitesse de sédimentation globulaire et le taux de positivité du test des R. R.

Tout au plus peut-on remarquer, que pour les V.S. élevées le pourcentage de positivité est plus grand (Tableau VII).

Un phénomène analogue est retrouvé quant au titre d'agglutination de la réaction de W. R. (Fréquence plus élevée des dilutions supérieures et égales au 1/512 pour les V. S. élevés).

VITESSE DE SEDIMENTATION (mm à la 1ère heure)	TEST DES R. R.	
	nombre de cas POSITIFS	nombre de cas NEGATIFS
20	13	3
20 à 39	12	7
40 à 59	10	4
60 à 79	5	0
80 à 99	4	0

TABLEAU VII

(V.S. < 60 ; V. S. $\geq$ 60 : $p < 0,01$)

2) Electrophorèse des protéines sériques.

Aucun élément significatif n'a été retenu. Le taux des gammaglobulines est le plus souvent normal et il n'y a pas de corrélation significative entre ce dernier et la valeur du test des R. R. Néanmoins nous avons trouvé pour les gammaglobulinémies supérieures à 25 %

des protides totaux un nombre de rosettes $\geq 20 \%$, 4 fois sur 7.
(tableau VIII)

Ce dernier point n'est pas retrouvé pour les réactions de W. R.
 $\geq 1/1.024$.

		Gamma-Globulines	
		$< 25 \%$	$\geq 25 \%$
Tests des R. R.	$\geq 20 \%$	1	4
	$< 20 \%$	38	3
W. R.	$\geq 1/1024$	11	0
	$< 1/1024$	28	7

Tableau VIII

3) Sérologie rhumatoïde

Il n'existe aucune relation significative entre la valeur du test
des R.R. et le titre de la réaction de W. R. (Tableau III)

L'impression semble même en faveur d'un test des R. R. bas pour les
fortes dilutions de la réaction Latex-F. II. ($p < 0,05$)

Nombre de R. R. p. 1000 lympho.	Latex - F. II.	
	$\leq 1/20.000$	$> 1/20.000$
≤ 10	27	14
> 10	14	1

Tableau IX

4) Ragocytose synoviale

Seulement 12 de nos malades ont eu un examen du liquide synovial couplé au test des R. R.

Sur ce faible nombre de cas n'apparaît aucune corrélation.
(Tableau X.)

C. Traitements reçus

1) Cortico-stéroïdes

Nous n'avons pas trouvé de corrélations significatives entre la valeur du test des R. R. et l'existence ou non d'une cortico-thérapie. Chez les malades recevant des corticoïdes aucune corrélation n'est apparue quant à la dose.

Nous avons pu vérifier sur une malade que de fortes doses de corticoïdes ($\gg$ 1 mg/kg) n'inhibaient pas le test des R. R.

2) Immunodépresseurs.

Pas assez de malades dans notre série ont reçu une thérapeutique immuno suppressive pour que nous puissions donner un résultat statistique.

Il serait logique de constater une négativation du test des R. R. en accord avec les résultats constatés in vitro.

Nombre de Rosettes (%)

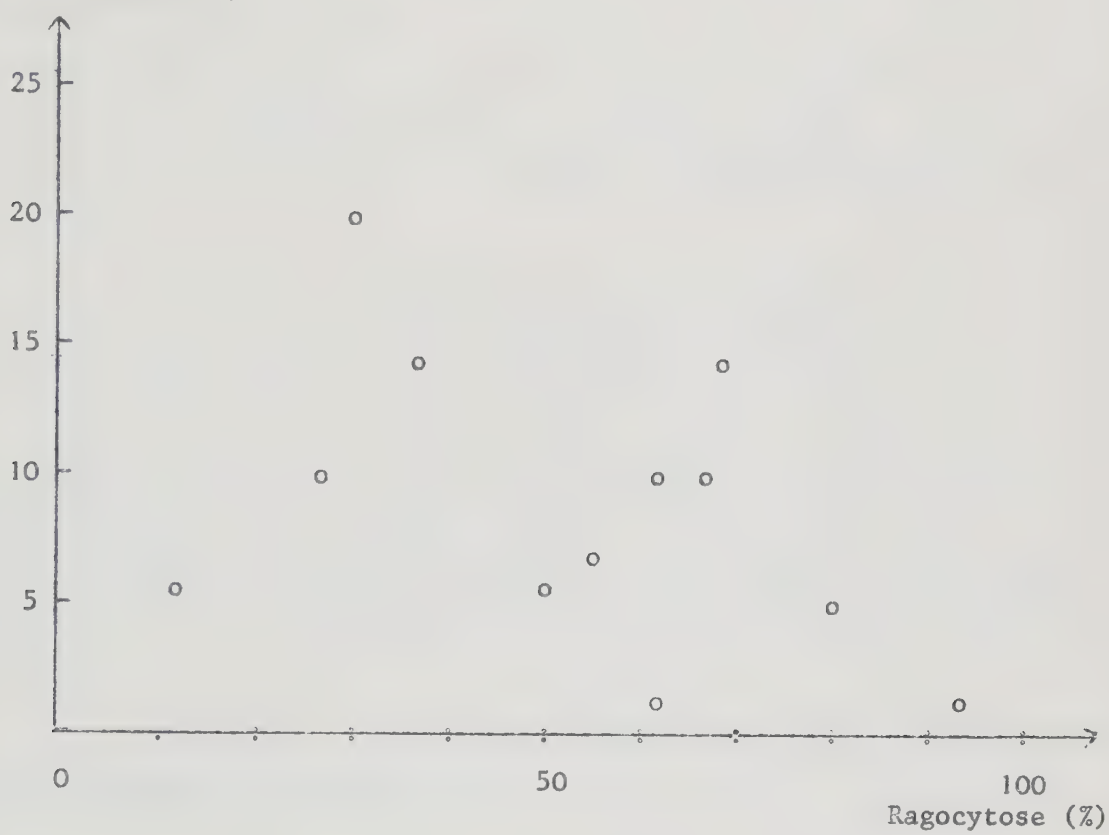


Tableau X.

En conclusion, le test des R.R. diffère notablement de la réaction de W. R. :

. le recouplement n'est pas exact quant au résultat global : 75 % seulement des polyarthrites séro-positives ont un test des R. R. positifs.

. Il n'existe pas de corrélation significative entre la valeur du test des R. R. et le titre d'hémagglutination de la réaction de W. R.

. Plus que la réaction de W. R., le test des R. R. semble influencé par le profil évolutif de l'affection. Une forte positivité du test des R. R. est plus fréquente lorsque la maladie est récente ~ en particulier au stade pré-sérologique ~ et lorsque les phénomènes douloureux sont intenses.

Il semble donc qu'à ces différentes étapes de la maladie ~ installation des signes, poussées douloureuses ~ "l'explosion" symptomatique se double d'une "éclosion" de lymphocytes formateurs de rosettes rhumatoïdes.

Par ailleurs, aucune corrélation significative n'est apparue quant au nombre d'articles touchés, l'importance des lésions destructives, l'accélération de la sédimentation globulaire, la ragocytose synoviale, l'électrophorèse des protéines sériques, le traitement par les cortico-stéroïdes.

3. Les polyarthrites séro-négatives

Nombre	Négatif	Douteux	Positif	Très positif
81	22 24 (29 %)	2	27 (34 %)	30 (37 %)
			71 %	

Le principal intérêt du test des R. R. est sans aucun doute son application au groupe des polyarthrites chroniques d'allure rhumatoïde, séro-négatives.

Les résultats dans ce groupe sont étroitement superposables à ceux obtenus dans les polyarthrites rhumatoïdes séro-positives.

Le pourcentage global de positivité est assez voisin (71 %) et surtout c'est dans des circonstances évolutives identiques que la positivité est la plus éloquente.

En effet, nous retrouvons des corrélations identiques à celles observées dans les polyarthrites rhumatoïdes séro-positives quant à l'ancienneté et à l'intensité du syndrome algique (Tableaux XI et XII).

Par contre, l'absence de corrélation significative avec les autres éléments (nombre d'articulations touchées, destruction, vitesse de sédimentation, électrophorèse) est identique.

Les polyarthrites d'installation récente, (évolution inférieure à 1 an) dont le devenir sérologique n'est pas encore fixé, nous apparaissent former un ensemble homogène.

L'évolution vers une polyarthrite séro-positive ou une polyarthrite séro-négative se fera, quant au test des R. R., sans aucune transition.

Un aspect très significatif du test des R. R. est obtenu dès les premiers mois de l'évolution, il restera identique, que la sérologie se positive ou demeure négative.

RHUMATISMES DES CONNECTIVITES.

Le nombre peu élevé dans chaque groupe ne permet pas une statistique valable.

A première vue, nos résultats semblent s'accorder avec ce que l'on sait de la positivité des réactions classiques de détection du F. R.

Cas positifs (en %)

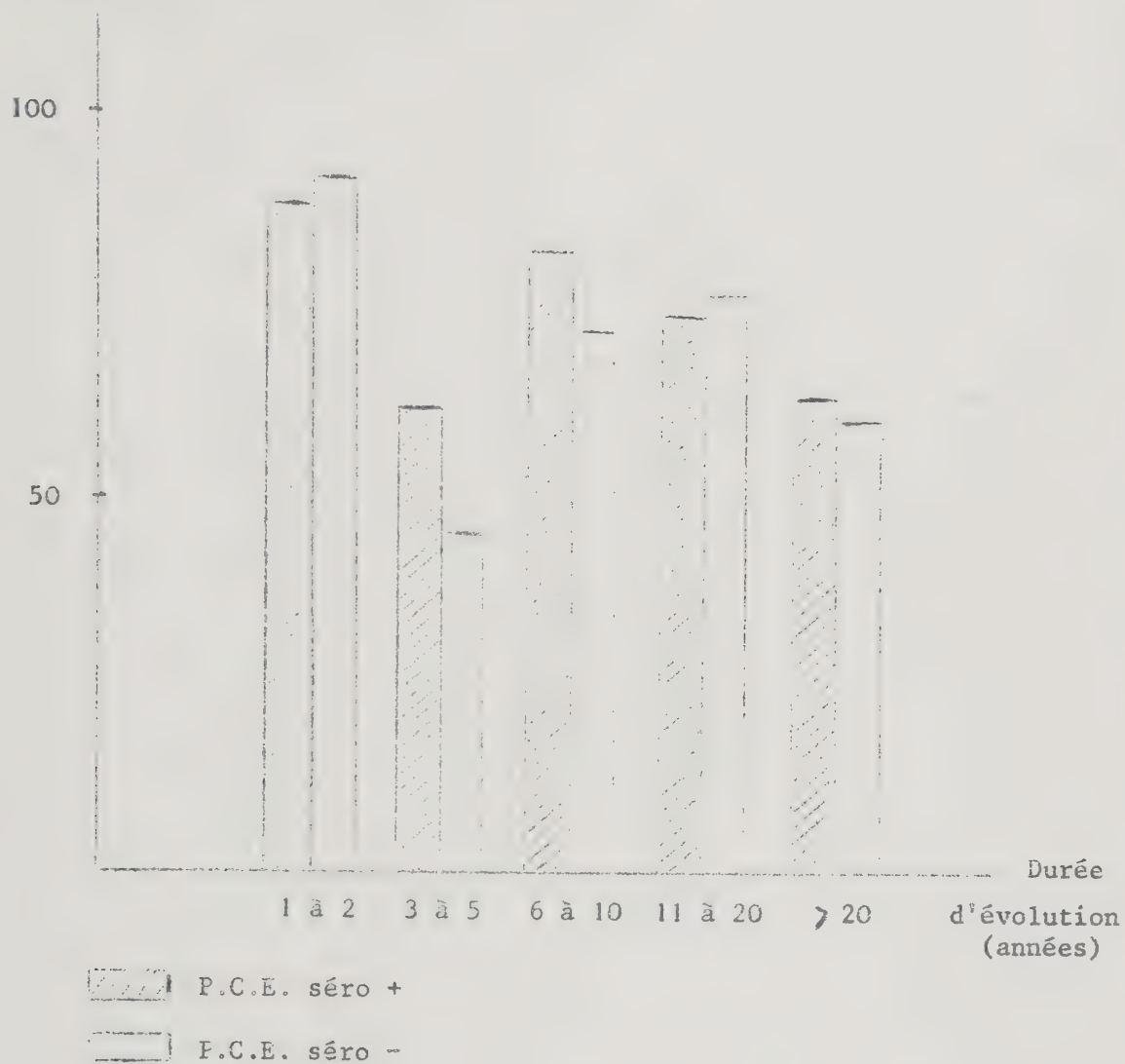


Tableau XI

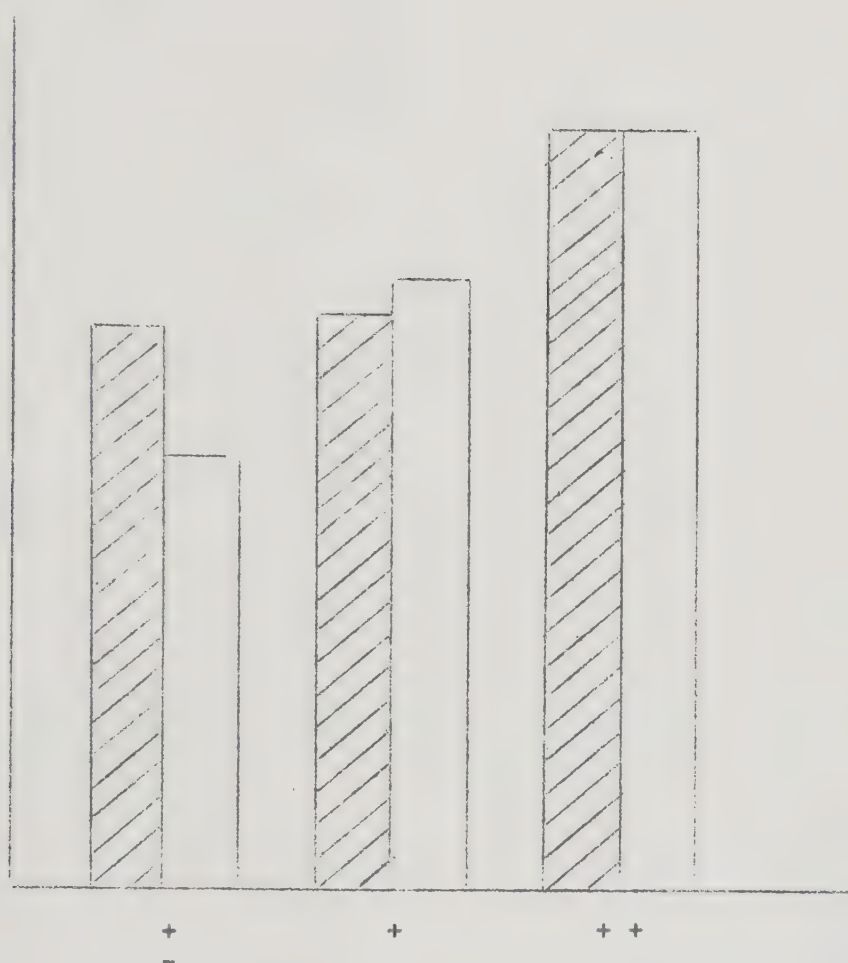
Pourcentage de cas positifs dans les deux groupes de polyarthrites en fonction de la durée d'évolution.

Cas positifs

(en %)

100

50



Intensité de
la douleur.

 P.C.E. Séro +
 P.C.E. Séro -

Tableau XII

Pourcentage de cas positifs dans les deux groupes de
polyarthrites en fonction de l'intensité de la douleur.

dans ces diverses affections

CONNECTIVITES	< 6 %.	6 à 10 %.	> 10 %.
L.E.D. (20 cas)	16 (80 %)	2 (10 %)	2 (10 %)
S.D. (8 cas)	5 (63 %)	2 (25 %)	1 (12%)
P.A.N. (1 cas)	0	1	0
P.M. (1 cas)	1	0	0

Cependant, pour la sclérodermie par exemple, il n'y a aucune concordance entre le titre d'agglutination de la réaction de W. R. et le test des R.R.

	W. R.	Latex	Rosettes
Bal...	0	0	2 %.
Bel...	0	0	3 %.
Cou...	0	1/640	> 10 %.
Fil...	1/64	1/10.000	0 %.
Mau...	1/32	1/20.000	2 %.
Tis...	0	0	7 %.
Ven...	0	0	3 %.

GOUTTE

Nous avons observé une fréquence inattendue de résultats positifs dans la goutte alors que la réaction de W. R. était, bien entendu, négative.

En effet, sur 67 malades (que nous pensions à priori utiliser comme témoins) 24 ont présenté un test positif.

Nombre	Négatif	Positif
Total 67	43 (64 %)	24 (36 %)
Oligo-artic. 42	32 (76 %)	10 (24 %)
Poly-artic. 25	11 (44 %)	14 (56 %)

Les résultats apparaissent en première approximation différents dans les gouttes sévères poly-articulaires (56 % de cas positifs), et dans les gouttes mono et oligo-articulaires (24 % de cas positifs).

AUTRES RHUMATISMES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES

Parmi les 24 cas d'atteinte inflammatoire synoviale autre que rhumatoïde ou des connectivites, nous n'avons observé aucune positivité du test des R. R.

Nombre	Négatif	Positif
Rh. Psoriasique (8 cas)	8	0
Spondylarth. Ankyl. (7 cas)	7	0
P. P. R. (3 cas)	3	0
Reiter (2 cas)	2	0
Polychondrite (2 cas)	2	0
Rh. Recto-colitique (1 cas)	1	0
Chondrocalcinose (1 cas)	1	0

RHUMATISMES DEGENERATIFS

Nombre	Négatif	Positif
68	63 (93 %)	5 (7 %)

Les 5 sujets présentant un test positif ont tous plus de 55 ans (moyenne : 61,6 ans).

Nous n'avons pas encore entrepris d'étude statistique du test des rosettes en fonction de l'âge des individus, mais nous ne manquons pas d'être frappés ici par la place de nos malades dans la septième décade de la vie.

En effet, une augmentation statistique de la positivité des réactions d'hémagglutination (W. R.) dans la population est une donnée classique (12,5 % de réactions positives après 80 ans contre 2,5 % entre 20 et 50 ans)

AFFECTIONS AU COURS DESQUELLES LA REACTION DE W. R. EST PARFOIS POSITIVE.

Dans certaines maladies qui peuvent avoir le stigmate de l'hémagglutination (cirrhose éthylique par exemple) le phénomène R.R. peut être positif.

	< 6 %.	6 à 10 %.	> 10 %.
Transplant. Rénale (7 cas)	5	1	1
Cirrhose (6 cas)	2	3	1
Suppurations chron . (2 cas)	0	0	2
Osler (1 cas)	1	0	0
Tabès (1 cas)	0	1	0
Lymphosarcome (1 cas)	1	0	0
∅ des organes hémato- poiétiques (1 cas)	0	1	0

I N T E R P R E T A T I O N

RAPPEL ELEMENTAIRE SUR LES PHENOMENES IMMUNITAIRES

La modification de la réactivité d'un organisme, que l'on observe après un premier contact antigénique, est soutendue tantôt par l'existence d'immunoglobulines circulantes - capables *in vivo* et *in vitro* de s'unir spécifiquement à l'antigène sensibilisant - tantôt par l'apparition d'une population de lymphocytes doués de propriétés "toxiques" pour l'antigène - bien mises en évidence lorsque l'antigène est cellulaire (cytotoxicité).

Ces deux grands types de réactions immunitaires - réaction avec anticorps circulants, réaction sans anticorps circulant ou d'hypersensibilité retardée - bien que différentes dans leur modalité d'expression, ont un mécanisme fondamentalement identique. A l'exception de leur stade ultime (action sur l'antigène), le déroulement des phénomènes est identique centré sur la réactivité du petit lymphocyte, instigateur et plaque tournante des processus immunologiques.

LE PETIT LYMPHOCYTE

1. ASPECT MORPHOLOGIQUE

Cellule de petite taille, dont le noyau, sans nucléole visible, composé de deux structures principales - hétérochromatine dense et chromatine diffuse plus transparente - occupe environ 80 % de la cellule. Le cytoplasme limité à une mince collerette est pauvre en organelles : quelques ribosomes libres et un appareil de Golgi rudimentaire limité à quelques rares filaments ergastoplasmiques.

Sous l'influence de stimuli antigéniques, il peut se transformer en une cellule blastique, de plus grande taille, dont le noyau plus clair contient de grands nucléoles, et à cytoplasme riche avec nombreux ribosomes et appareil de Golgi bien développé.

2. DUALITE

L'ensemble des lymphocytes du sang et des tissus est constitué de deux populations différentes, les lymphocytes à vie courte et les lymphocytes à vie longue. Les durées de vie sont très différentes : de trois à cinq jours pour les lymphocytes à vie courte, plusieurs mois voire plusieurs années pour les lymphocytes à vie longue.

Si des différences autre que la durée de vie ont été mises en évidence (comportement vis à vis de la phytohémagglutinine, action cytotoxique vis à vis des cellules allogéniques), le fait majeur est l'analogie morphologique des deux lignées. Il est impossible sur le vu d'un lymphocyte de déterminer son appartenance à l'une ou l'autre population.

Les proportions respectives des deux populations ont pu être précisées : les lymphocytes à vie courte constituent 95 % des lymphocytes

thymiques, 33 % des lymphocytes du sang, 25 % des lymphocytes ganglionnaires et 10 % des lymphocytes du canal thoracique.

3. ASPECT DYNAMIQUE

Formés dans la moelle osseuse et séjournant dans le thymus, ou plus simplement prenant naissance dans celui-ci, les lymphocytes qui appartiennent à la population cellulaire à vie courte - quittent le thymus par les lymphatiques des espaces conjonctivo-vasculaires et sont déversés dans le sang. Distribués dans divers tissus - dont la rate et les ganglions lymphatiques - ils retournent dans la lymphe puis dans le sang parcourant de nouveau les mêmes étapes d'un circuit sang - tissus - lymphe.

Deux destinées sont alors possibles :

- mort intra-épithéliale avec transfert, à rôle purement trophique, des nucléosides dans des cellules de nature différente (épithélium à activité régénérative importante++))
- multiplication par mitoses résultant d'un contact antigénique dans les ganglions et la rate, transformant le lymphocyte jusque là à vie courte en lymphocyte à vie longue, porteur de la mémoire immunologique, et reconduit dans son activité migratrice par le sang, les tissus et la lymphe.

La population lymphocytaire sanguine est donc faite de deux types cellulaires : à vie courte et à vie longue.

Dans le torrent circulatoire, les lymphocytes sont là en transit, n'y séjournant généralement que quelques heures.

4 - CYTOPHYSIOLOGIE IMMUNITAIRE

Différentes catégories de "cellules immunologiquement compétentes" concourent - après introduction d'un antigène dans l'organisme - à l'élaboration de la réponse immunitaire.

Le lymphocyte à vie courte quittant le thymus est une cellule immunologiquement compétente non déterminée, incapable de réagir *in vitro* avec un antigène. C'est cependant elle *in vivo*, qui va être le premier élément réactif, donnant au contact de l'antigène et par une succession de mitoses, des cellules immunologiquement compétentes déterminées, spécialisées vis à vis de cet antigène et capables de réagir avec lui *in vitro*. Elles constituent les cellules mémoires à vie longue, et correspondent aux cellules antigéno-réactives (antigen sensitive cells) de Miller.

Lors d'un deuxième contact avec le même antigène, un lymphocyte à vie longue se trouve activé, donnant après transformation en cellule souche basophile et explosion mitotique, les cellules effectrices directement responsables de la réaction immunitaire qu'elle soit du type cellulaire ou du type humoral.

Les cellules effectrices de type lymphocytaire - telles que celles qui infiltrent les lésions des réactions immunes cellulaires type rejet de greffe - représentent donc un troisième type de lymphocyte à vie uniquement locale, brève, et terminée par la combinaison avec l'antigène.

Les cellules effectrices de type plasmocytaire élaborant les anticorps sont considérées également comme provenant du lymphocyte à vie longue, activé par l'antigène spécifique.

Cependant, des travaux récents de Miller et Mitchell (38) ont orienté les explications vers une autre voie. Des expériences menées chez la

souris immunisée avec des globules rouges de mouton ont montré que l'apparition des cellules élaborant les hémolysines est conditionnée par la présence simultanée de lymphocytes issus du thymus préalablement "incubés" avec l'antigène et de cellules lymphocytaires médullaires.

Les thymocytes modifiés par l'antigène (devenus des cellules immunologiquement compétentes déterminées, à vie longue) provoqueraient ainsi la transformation spécifique de précurseurs médullaires en plasmocytes élaborant les anticorps. (Figure 1)

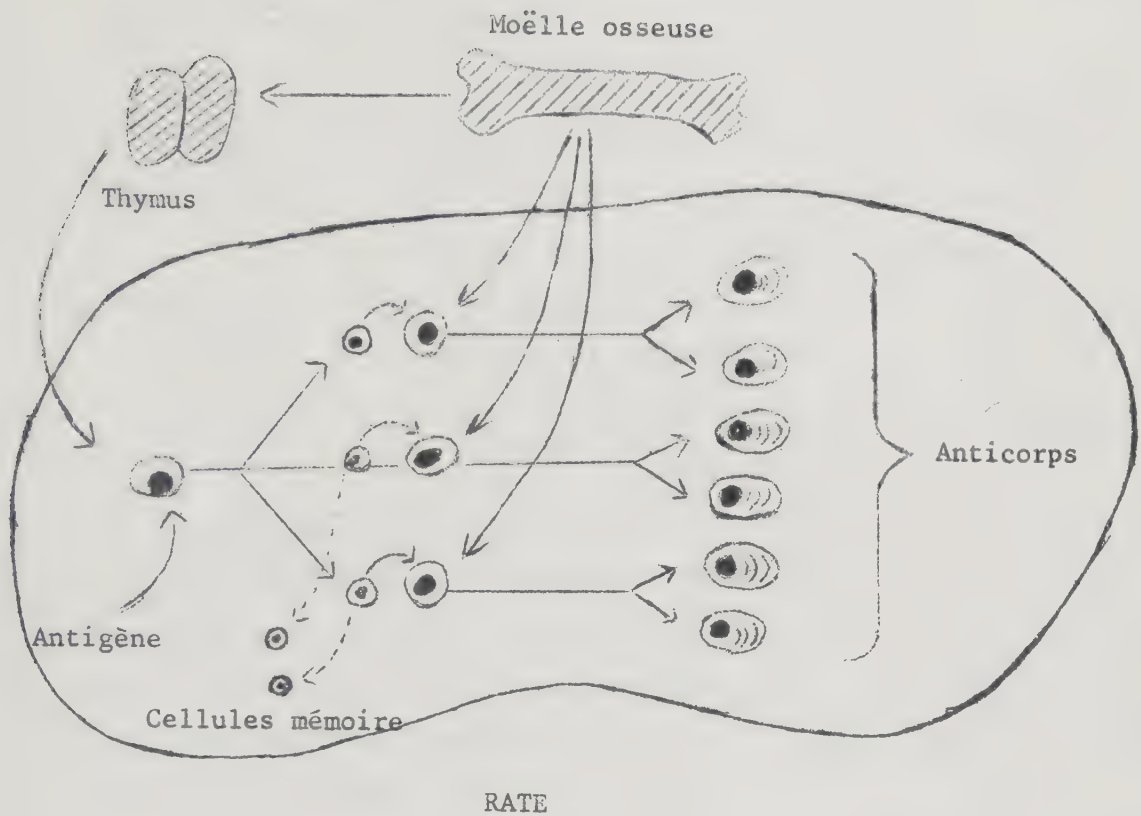
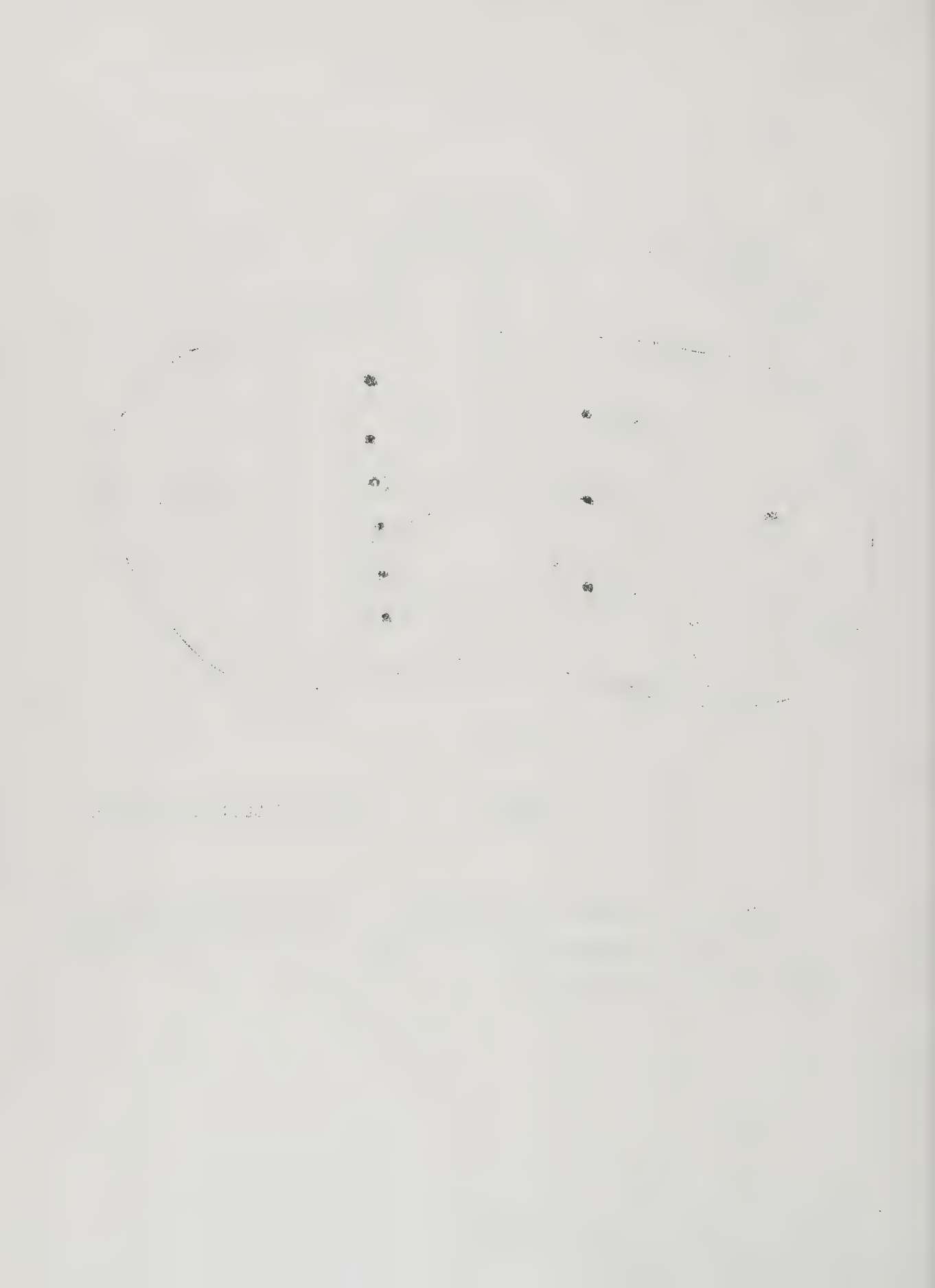


Figure 1 (d'après MILLER et MITCHELL)

La rate est le creuset d'où sortiront les anticorps après interaction de l'antigène, du lymphocyte issu du thymus et de la cellule lymphoïde issue de la moëlle osseuse.



Deux populations cellulaires sont donc nécessaires à l'élaboration de la réponse anticorps :

. le lymphocyte issu du thymus. Il ne secrète pas d'anticorps ; il réagit avec l'antigène, qu'il reconnaît, par une dédifférenciation et de nombreuses mitoses (cellules reconnaissant l'antigène)

. la cellule dérivée de la moelle osseuse. Elle secrète les anticorps en subissant différenciation et prolifération. Elle n'est pas "sensible à l'antigène" (cellule formant les anticorps).

La nature exacte de l'interaction entre cellule reconnaissant l'antigène et cellule formant les anticorps demeure inconnue.

Encore plus intéressant à considérer est l'étude dynamique de ces deux populations cellulaires au cours de l'immunisation.

Le nombre de cellules reconnaissant l'antigène est évalué au niveau de la rate grâce à la marque chromosomique T_6 d'un thymus greffé. Le taux sérique d'anticorps anti-globule rouge de mouton reflète l'activité des cellules formant les anticorps.

Ainsi au cours d'une immunisation par des injections antigéniques répétées, alors que le titre des anticorps croît avec les injections successives, le nombre de cellules reconnaissant l'antigène (d'origine thymique) est élevé après la première injection, augmente après la deuxième injection atteignant un maximum, puis diminue rapidement.

Pour nous résumer, il y a au cours de l'immunisation par injections antigéniques répétées (tout au moins chez la souris immunisée par des globules rouges de mouton) un balancement entre les deux catégories de lymphocytes : pourcentage important de cellules reconnaissant l'antigène et faible nombre de cellules formant les anticorps au début, puis faible nombre de cellules reconnaissant les antigènes et nombre élevé de cellules formant les anticorps.

S P E C I F I C I T E

Le test des Rosettes Rhumatoïdes est significativement positif dans les polyarthrites chroniques évolutives.

Avant d'interpréter ce fait nous avons essayé de préciser les limites et la spécificité de la méthode.

1 - REPRODUCTIBILITE

La recherche des rosettes a été répétée chez 19 malades (14 polyarthrites rhumatoïdes, 1 goutte, 1 polyarthrite lupique, 1 sclérodémie, 1 tuberculose, 1 dermatomyosite soit 14 sujets positifs, 5 sujets négatifs) 2 à 10 fois à des intervalles rapprochés au cours de la même hospitalisation. (71 tests itératifs).

La qualité de la reproductibilité a été évaluée en classant les résultats dans les 3 catégories habituelles - <6% ; 6 à 10 % ; >10 % ..

Pour 63 des 71 tests les catégories restent semblables (89 %) ; parmi les 8 tests discordants, il s'agit 7 fois du passage de la catégorie "positive" à "très positive" ou inversement, et une seule fois de la catégorie positive à négative.

La reproductibilité est donc bonne quoique non absolue ; les discordances peuvent s'expliquer par des raisons techniques mais également par des variations biologiques individuelles (en particulier, elles

semblent être plus fréquentes quand on augmente l'intervalle entre les contrôles).

2 - INFLUENCE DE L'IMMUN-SÉRUM DE LAPIN SENSIBILISANT.

Nous avons tout d'abord mis les lymphocytes des sujets polyarthritiques en présence de globules rouges non sensibilisés puis fait varier le titre de l'immun sérum de lapin anti-hématies humaines.[§]

A. Lorsque des globules rouges non sensibilisés sont employés, aucune rosette n'est observée. Ce résultat est absolument constant : jamais les lymphocytes des sujets polyarthritiques ne présentent une réactivité vis à vis des globules rouges du groupe O.

B. Lorsque l'on fait varier le titre de l'immun sérum de lapin nous constatons l'absence de rosettes pour les dilutions supérieures ou égales au 1/8 (ce qui apparemment équivaut à l'absence de sensibilisation) puis un nombre de rosettes croissant pour les dilutions au 1/4 et au 1/2.

Quand l'immun sérum est employé non dilué, un nombre encore plus important de rosettes est observé ; cependant, outre les rosettes, de nombreux agglutinats de globules rouges, plus ou moins réguliers, sont apparus, non visibles à l'oeil nu, mais retrouvés à l'examen microscopique lors de la lecture. Ils peuvent, quand l'agglutinat se forme à proximité d'un lymphocyte, être responsables d'un aspect de pseudo-rosette qui peut gêner l'appréciation du résultat final.

[§] Nous considérons arbitrairement comme "pur", l'immun sérum de lapin anti-hématies humaines une fois préparé et prêt à l'emploi pour la réaction de Waaler-Rose.

Le choix reste donc à faire entre les dilutions au 1/2 et au 1/4, ce qui n'est pas identique quant au résultat final.

Dans notre travail nous avons donc employé systématiquement ces deux dilutions, en intercalant toujours entre les malades atteints de polyarthrite rhumatoïde un sujet témoin. La dilution qui commande le résultat final est celle qui donne chez le témoin un test de rosettes négatif.

Très souvent en pratique, lorsque l'hémagglutinine de lapin est fraîche (ampoule ouverte le jour même) c'est la dilution au 1/4 que nous employons. Lorsque l'hémagglutinine a été préparée la veille c'est la dilution au 1/2. Nous ne nous servons jamais plus de deux jours de la même hémagglutinine.

La variabilité du titre de l'immun-sérum sensibilisant lors des examens successifs est un obstacle à la comparaison rigoureuse des résultats chiffrés, mais non à la catégorisation (négatif - positif - fortement positif) qui est toujours relative à un témoin négatif et à un témoin positif.

3 - CORRELATIONS ANATOMOPATHOLOGIQUES DANS LES P. C. E.

Nous avons étudié les corrélations pouvant exister entre le test des rosettes et l'aspect histologique de la synoviale prélevée par ponction du genou (C. GUIRAUDON)

37 polyarthrites séro-positives et 25 polyarthrites séro-négatives ont servi à cette étude.

L'aspect rhumatoïde à la biopsie a été défini d'après les critères de l'American Rheumatism Association.

Nous retrouvons dans cet échantillon l'habituelle fréquence des lésions typiquement rhumatoïdes ainsi que l'habituelle fréquence

de positivité du test des R. R.

Nous avons constaté qu'il existe une meilleure corrélation entre l'aspect histologique "rhumatoïde" et le test des R. R. qu'entre cet aspect histologique et la réaction de Waaler-Rose (Tableau XIII)

Par ailleurs, quand l'histologie est typique, le test des R. R. est plus souvent positif que lorsque manque cet aspect.

Le test des R. R. est donc plus souvent en accord avec les résultats de la biopsie que ne l'est la réaction de Waaler-Rose.

		Biopsies "Rhumatoïdes"	Biopsies non "Rhumatoïdes"
Test des R.R.	+	32	17
	-	6	7
W.R.	+	25	12
	-	13	12

Tableau XIII

4 - LE PROBLEME DE LA GOUTTE

L'existence chez les goutteux d'une fréquence élevée de test des Rosettes Rhumatoïdes positifs a été sans aucun doute la surprise de ce travail.

Le phénomène y apparaît dans son intégralité, et dans son aspect habituel (reproductibilité, nécessité d'une sensibilisation identique des hématies, identité cytologique, obtention de l'inhibition).

Nous nous trouvons ainsi dans l'incapacité de scinder le phénomène des rosettes rhumatoïdes et dans l'obligation - actuellement - d'accepter sa survenue chez nombre de goutteux.

Nous avons entrepris une étude systématique de ce point particulier.

En résumé, la question de la spécificité du phénomène des rosettes rhumatoïdes se pose dans les mêmes termes que pour la réaction de Waaler-Rose. Si l'on excepte la goutte, le nombre des réactions positives du test des rosettes en dehors de la maladie rhumatoïde est peu supérieur à ce que l'on observe avec les réactions sériques traditionnelles.

C'est une fois de plus le problème de la spécificité du facteur rhumatoïde qui est posée, 1 % des sujets jeunes "normaux" et 12 % des sujets "âgés" ayant une réaction de Waaler-Rose positive en dehors de toute maladie décelable (25).

S I G N I F I C A T I O N

Le facteur responsable de l'agglutination des hématies recouvertes d'immunoglobulines autour des lymphocytes a été recherché.

Deux voies d'investigation différentes - l'inhibition du phénomène R. R. et l'étude cytologique de la cellule formant la rosette - laissent supposer qu'il s'agit d'une immunoglobuline activement synthétisée, ayant les caractéristiques principales du F. R. c'est à dire l'antigénicité M (μ) en particulier, et l'activité anticorps anti-immunoglobuline.

1. INHIBITION DU PHENOMENE DES ROSETTES PAR DES SERUMS ANTI-IMMUNOGLOBULINE.

La technique que nous avons suivie consiste dans un premier temps à incuber pendant 90 mn à l'étuve (37 ° C.) 0,25 ml de la suspension lymphocytaire - représentant 2 à 3 millions de lymphocytes - avec 0,5 ml de l'anti-sérum à diverses concentrations. Les lymphocytes sont ensuite lavés, et le test est pratiqué selon la technique habituelle.

Un problème de choix de ces anti-sérums en fonction de leur origine s'est rapidement posé. En effet, l'activité anti-immunoglobuline que nous recherchons est portée - c'est évident - par une immunoglobuline qui peut, indépendamment de son activité anticorps, réagir avec le lymphocyte et son site parce qu'elle est une immunoglobuline.

Nous avons été amenés ainsi à tester la réactivité des lymphocytes de sujets porteurs d'une maladie rhumatoïde vis à vis des immunoglobu-

lines de différentes espèces animales et de l'homme. (incubation dans un premier temps des lymphocytes avec des sérums normaux puis technique habituelle de la rosette rhumatoïde.)

Nous retrouvons une forte inhibition par le sérum humain normal, par le sérum de lapin normal (et par le sérum de lapin anti-globule rouge humain servant à sensibiliser les hématies dans la réaction), une inhibition moins importante par le sérum de cheval normal et une inhibition très faible par le sérum de souris.

SÉRUMS NORMAUX	INHIBITION
Homme	Forte
Lapin	Forte
Cheval	Moyenne ou faible
Souris	Très faible

Nous nous sommes adressés à l'immun-sérum équin anti-immunoglobuline M et nous avons comparé le même jour, sur le même malade, son activité inhibitrice à celle d'un sérum de cheval normal. (quantités équivalentes d'immunoglobulines). (Figure 2).

Le facteur responsable de l'agglutination autour des lymphocytes paraît bien être l'immunoglobuline, car le traitement préalable des lymphocytes par un sérum anti-immunoglobuline (notamment anti Ig M) inhibe spécifiquement le phénomène R. R. L'immunoglobuline responsable possède un site anticorps contre les globulines du lapin et de l'homme, car leur sérum inhibe le phénomène R. R. alors que les sérums de cheval et de souris sont beaucoup moins actifs.

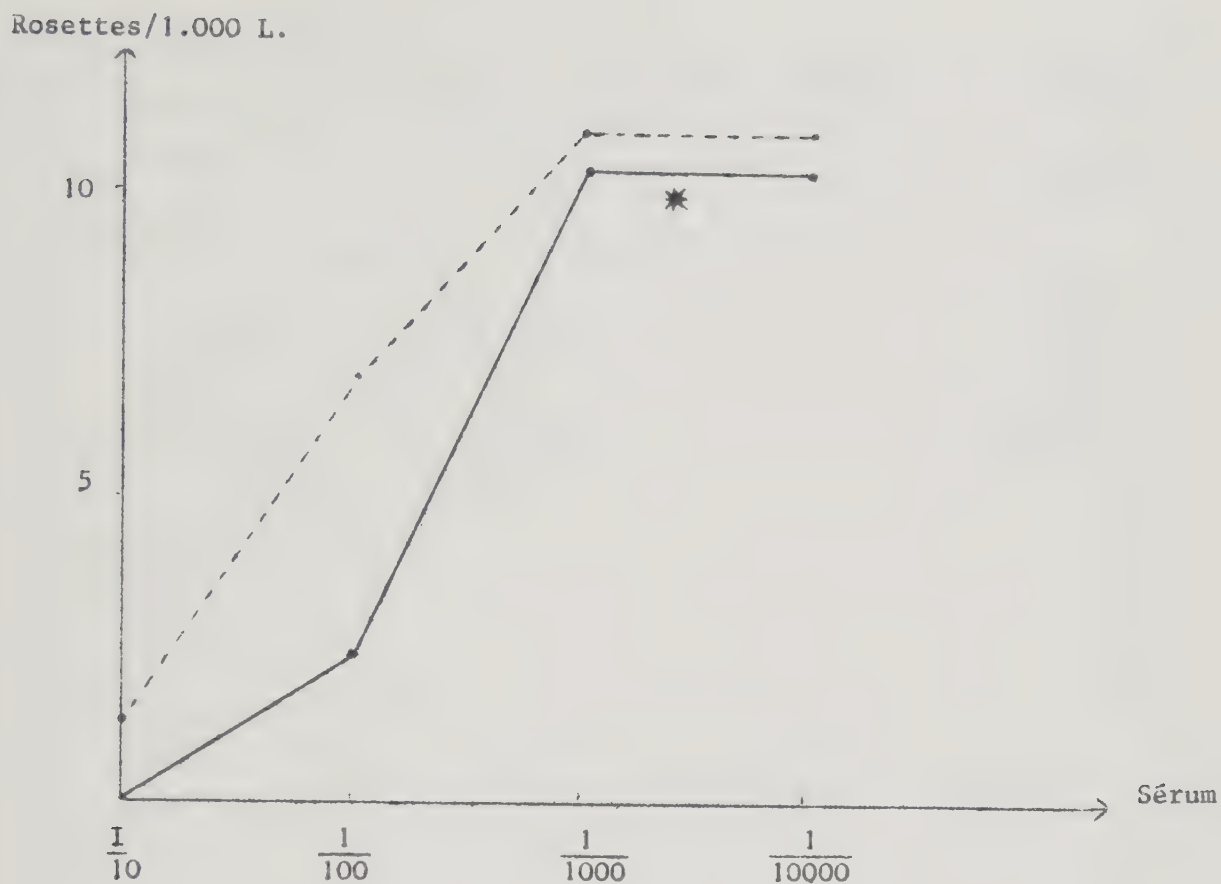


Figure 2

Inhibition des Rosettes Rhumatoïdes

— par un sérum de cheval anti-Ig M

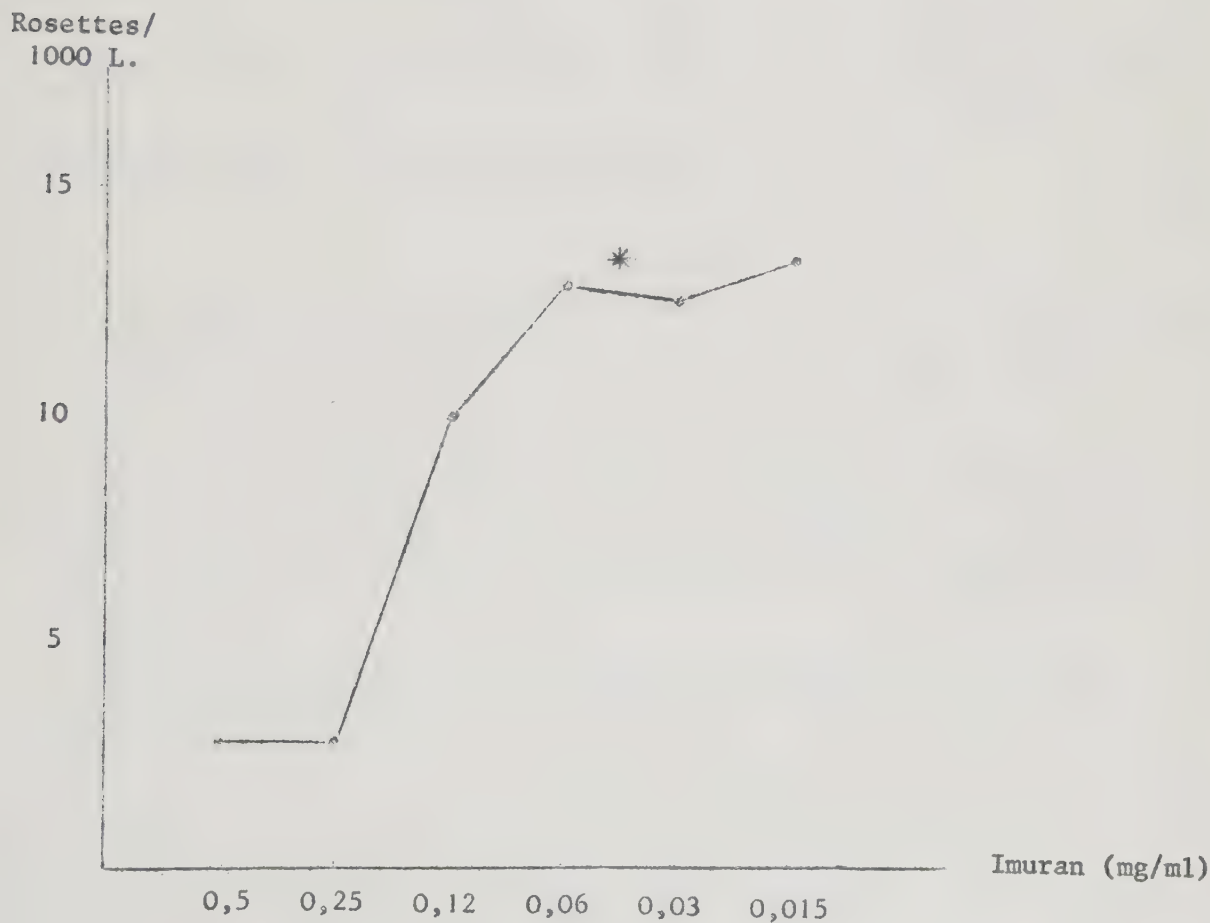
--- par un sérum de cheval normal.

(* Témoin)

En résumé, ces propriétés du facteur responsable des rosettes rhumatoïdes sont comparables, sinon identiques, à celles du F. R., immunoglobuline anti Ig G. (d'homme et de lapin essentiellement).

2. INHIBITION DU PHENOMENE DES ROSETTES PAR LES IMMUNO-SUPPRESSEURS.

Nous avons réalisé la même technique d'inhibition - incubation 90 mm des lymphocytes avant d'entreprendre la réaction proprement dite - en employant l'azathioprine (Imuran) à différentes concentrations infra-cytotoxiques.



* Témoin.

Il y a inhibition des rosettes pour des taux égaux ou supérieurs à 0,25 mg/ml, mais cette inhibition n'est jamais complète : il persiste toujours un taux de rosettes égal à 5 à 30 % du taux du témoin.

Le taux d'inhibition décroît pour les concentrations inférieures à 0,25 mg/ml ; il n'y a plus d'inhibition à partir d'un taux de 0,06 mg/ml.

Cette inhibition in vitro par l'azathioprine, dont on connaît les propriétés antimétaboliques, est un argument important en faveur de la sécrétion par les cellules formatrices de rosettes du facteur responsable de l'agglutination des globules rouges sensibilisés.

Cette inhibition se retrouve in vivo. Les polyarthritiques traités par les immuno-suppresseurs ont un taux bas de rosettes rhumatoïdes.

3. ETUDE CYTOLOGIQUE DU PHENOMENE DES ROSETTES

. Chez l'animal

Une étude cytologique complète (microscopie optique et électronique) a été entreprise par Pavlovsky (46) chez la souris immunisée par des globules rouges de mouton.

Les cellules formatrices de rosettes n'appartiennent pas à un seul type cellulaire ; trois cellules, le petit lymphocyte, le lymphoblaste, et le plasmocyte participent à des degrés divers à la formation des rosettes.

Leur pourcentage respectif (tableau XIV) varie en fonction du moment de l'immunisation

	J ₃	J ₅	J ₈	J ₁₁
Lymphocyte	35	35	69	58
Lymphoblaste	59	24	28	27
Plasmocyte	6	12		13

Tableau XIV
(immunisation primaire)

Si l'étude du phénomène est poursuivie, c'est à partir du 150^e/200^e jour une majorité (90 %) de petits lymphocytes (45).

. Rosettes Rhumatoïdes

L'étude morphologique a été menée

- en microscopie à contraste de phase
- par frottis réalisés au moyen d'une cyto-centrifugeuse Shandon §
(400 tours/mn pendant 30 minutes) et colorés par la méthode de May - Grunwald - Giemsa.

En contraste de phase le leucocyte se présente avec un noyau réniforme, excentré, déprimé par le centrosome, et un chondrioconte développé.

L'examen sur les frottis retrouve le même aspect. Il s'agit d'un lymphocyte de grande taille (12 à 14 μ de diamètre), dont le noyau réniforme a une chromatine peu dense assez homogène, et très différente de la chromatine en mottes du petit lymphocyte. Le cytoplasme est abondant,

§ Paris Labo.

pas ou peu basophile ; il contient assez souvent les granulations caractéristiques de la lignée lymphoïde.

Bien qu'à l'heure actuelle il soit difficile de reprendre l'ancienne dénomination morphologique de grand et petit lymphocyte, nous sommes cependant frappés par le fait que la cellule formatrice des rosettes rhumatoïdes s'apparente au grand lymphocyte des anciens hématologistes.

Cet aspect est constant ; on retrouve toujours la même cellule au centre de la rosette.

Nous avons pu constater qu'il n'y a jamais de monocytes au centre des rosettes.

En résumé, la cellule formatrice de rosette est une cellule de la lignée lymphoïde, douée, nous le savons, de réactivité immunitaire.

I N T E R E T S

Le phénomène des rosettes rhumatoïdes nous semble digne d'intérêt à un double point de vue, théorique et pratique.

INTERET THEORIQUE

La réaction antigène-lymphocyte responsable de la formation de rosettes rhumatoïdes est obtenue avec le même antigène que celui utilisé dans la réaction de Waaler-Rose.

Il se produit donc à la périphérie du lymphocyte une union analogue à celle survenant entre le facteur rhumatoïde et les immuno-globulines de lapin. Autrement dit, le site anticorps du F. R. se retrouve au niveau de la membrane des lymphocytes.

Par ailleurs, les essais d'inhibition du phénomène R. R. que nous avons menés avec des sérums anti immunoglobuline M. paraissent dénoter le caractère antigénique M (μ) au niveau du lymphocyte. (Ce dernier point demandant pour être affirmé sa vérification par d'autres méthodes, immuno-fluorescence par exemple.)

S'il en est ainsi, c'est à la fois le site anticorps et l'antigénicité du F. R. qui seraient présents au niveau des lymphocytes.

En résumé, beaucoup d'éléments caractéristiques du F. R. se retrouvent au niveau des lymphocytes formateurs de rosettes et le problème posé est celui de savoir si les lymphocytes formateurs de rosettes sont réellement les cellules sécrétrices de F. R.

Lorsque nous avons appliqué l'immuno-cytoadhérence à la recherche du F. R., nous pensions mettre en évidence les cellules sécrétrices de F. R., les travaux de BOZZI et coll. ayant montré, au cours de l'immunisation chez la souris par des globules rouges hétérologues, une analogie absolue et une corrélation stricte entre rosettes et taux d'hémagglutinine.

La constatation de polyarthrites séro positives avec test des rosettes négatif nous amena à abandonner cette hypothèse, les cellules sécrétrices de F. R., par définition présentes dans l'organisme, n'étant pas mises en évidence par le test des rosettes.

Il fut tout d'abord envisagé que des cellules formatrices de F. R. étaient situées dans les organes lymphoïdes (rate et ganglions lymphatiques), et qu'elles ne passaient dans le torrent circulatoire qu'à certains moments de l'évolution de la maladie (installation ; poussées.)

L'hypothèse d'une inhibition du phénomène R. R. par le F. R. circulant telle qu'elle a été réalisée expérimentalement chez la souris par BROWN et EPSTEIN ne fut pas retenue. En effet, nous retrouvons parmi les polyarthrites séro négatives une fraction avec test des rosettes négatif, assez comparable quant au profil évolutif aux polyarthrites rhumatoïdes avec test des rosettes négatif.

En effet, l'analogie du test des rosettes dans les deux groupes de polyarthrites, autant pour la positivité que pour la négativité, ne permet pas de faire jouer un rôle au F. R. circulant.

La théorie de l'immunocompétence avancée par MILLER et MITCHELL, avec sa dualité lymphocytaire :

- . lymphocyte issu du thymus, reconnaissant l'antigène
 - . lymphocyte issu de la moëlle osseuse, et recruté par le précédent pour la synthèse des anticorps,
- nous a fait envisager le schéma suivant.

Les lymphocytes formateurs de R. R. sont avant tout les lymphocytes reconnaissant l'antigène. En effet, leur nombre est élevé au début de l'affection - comme expérimentalement au début de l'immunisation - et ils sont en migration permanente par le sang, les organes lymphoïdes et la rate, donc aisément "captés" par ponction veineuse.

Cependant, les lymphocytes formateurs de F. R., à condition qu'ils soient circulants, peuvent former des rosettes.

Ce schéma s'accorde ainsi parfaitement avec les résultats du test des R. R., et en particulier permet de comprendre l'existence d'un test négatif dans des polyarthrites rhumatoïdes caractéristiques.

L'inhibition du phénomène R. R. par les immunosuppresseurs pourra peut-être permettre de préciser la part respective des deux catégories de lymphocytes prenant part à la constitution de la rosette, la sensibilité des lymphocytes "reconnaissant l'antigène" étant beaucoup plus grande (39 ; 40).

Dans l'optique de cette hypothèse un point demande à être précisé : comment le lymphocyte chargé de reconnaître l'antigène - donc non sensibilisé - peut-il s'unir à lui pour former la rosette ?

On admet aujourd'hui qu'un tel lymphocyte possède un site "réactif" à sa surface, formé de tout ou partie d'une molécule d'immunoglobuline, en ayant en particulier le site anticorps et l'antigénicité (42).

La présence chez 71 % des sujets atteints de polyarthrites séro négatives, de lymphocytes capables de former des R. R., fait entrevoir une identité immuno-pathologique avec la polyarthrite rhumatoïde commune.

Quelle raison fait que certaines polyarthrites rhumatoïdes deviennent séro positives alors que d'autres restent séro négatives ?

Il ne semble pas, dans les processus immunitaires qui accompagnent la maladie, que l'étape de reconnaissance de l'antigène soit défectueuse ; les réactions immunitaires apparemment sont initiées. La différence réside dans l'étape de synthèse des anticorps , soit qu'ils ne soient pas sécrétés, soit qu'ils le soient mais en quantité insuffisante pour élever le taux d'hémagglutination à 1/32 è, soit enfin que la sécrétion ait lieu, mais que le F. R. se combine immédiatement aux immunoglobulines circulantes du malade.

INTERET PRATIQUE

Le test des R. R. a une incontestable valeur diagnostique.

Au début de l'affection, dans les premiers mois qui suivent l'installation des signes cliniques, nous avons obtenu plus de 90 % de tests positifs, alors que la sérologie est encore incertaine.

Au cours de la deuxième année de la maladie, le pourcentage de cas positifs est élevé (90 % environ), identique tant pour les polyarthrites rhumatoïdes séro positives que pour les polyarthrites séro négatives.

La valeur diagnostique est grande dans ce dernier groupe ; elle fait prévoir une évolution voisine de celle de la maladie rhumatoïde.

Le test des rosettes rhumatoïdes prend donc place parmi les réactions biologiques caractéristiques du F. R. et de la maladie rhumatoïde à

côté de la réaction de Waaler-Rose. Si cette dernière garde peut-être une meilleure spécificité, elle n'est cependant pas une référence absolue.

Différents auteurs, à l'aide de techniques telles la filtration sur gel de Dextrane (41), la recherche du F. R. dans la fraction Ig. G. à l'aide d'immunoglobuline de cheval (47), ont montré la carence des réactions habituelles de détection du F. R., et soutenu que la distinction entre polyarthrites séro positives et polyarthrites séro négatives réside plus dans la spécificité et le type d'immunoglobuline des facteurs antiglobuline présents (ainsi que dans leur méthode de détection) que dans un mécanisme pathogénique différent.

Nous pensons que le test des ~~rosettes~~ rhumatoïdes est un argument de plus pour une telle position.

CONCLUSION

Le test des rosettes rhumatoïdes est fondé sur le phénomène de l'immuno-cyto-adhérence. Ce dernier repose sur la fixation de l'antigène à la surface des cellules contenant l'anticorps correspondant. Une telle union antigène-anticorps est alors aisément visible au microscope ordinaire, à la condition que l'antigène soit figuré. C'est avec des globules rouges hétérologues comme antigène que l'immuno-cyto-adhérence a été décrite, ces derniers se plaçant à la périphérie d'un lymphocyte sécréteur d'hémagglutinines et donnant un aspect de rosette.

C'est aux propriétés anti-globulines du Facteur Rhumatoïde (F.R.) que nous nous sommes attachés. Des hématies humaines recouvertes d'immunoglobulines de lapin forment, grâce à son activité anticorps, des rosettes autour des lymphocytes d'un sujet atteint de maladie rhumatoïde.

Le test des rosettes rhumatoïdes est pratiquement toujours négatif chez les sujets témoins. Il est quelquefois positif dans les affections où il est habituel d'observer une réaction de Waaler et Rose positive, les connectivites notamment.

Il est positif dans le groupe des polyarthrites chroniques évolutives (P.C.E.), dans 75 % environ des polyarthrites rhumatoïdes et 70 % environ des P. C. E. séro-négatives.

Ces résultats sont d'un grand intérêt. Nombre de P. C. E. dont l'allure et l'évolution clinique rappellent celles de la polyarthrite rhumatoïde séro-positives restent, faute de la mise en évidence du F. R., dans un cadre nosologique imprécis.

L'existence de Rosettes Rhumatoïdes dans les deux groupes de P. C. E., le caractère comparable de leur évolution dans les deux cas, plaide

en faveur, tout au moins sur le plan immuno-pathologique, de l'unicité de l'affection.

Le test des rosettes rhumatoïdes ne doit pas cependant être considéré comme une technique de sensibilisation de la réaction classique de Waaler-Rose. Il n'existe aucune corrélation entre ces deux tests ; un quart des polyarthrites avec sérologie positive ont un test négatif.

Ces restrictions ne lui enlèvent pas pour autant sa valeur diagnostique, grande au début de la maladie et dans les formes séro-négatives.

Quant à son mécanisme, il semble s'agir, plus que d'une détection du F. R. au niveau des cellules qui le secrètent (cellules effectrices), d'une réaction antigène - lymphocyte où sont impliquées non seulement les cellules productrices de F. R. lorsqu'elles sont circulantes, mais également les cellules "sensibles à l'antigène" chargées, grâce à leurs récepteurs de membrane de réagir avec l'antigène et de permettre le recrutement des cellules effectrices.

Vu le Président de Thèse
Professeur F. DELBARRE

Vu le Doyen Honoraire
Administrateur Provisoire
de la Faculté de Médecine de Paris
Professeur G. BROUET

Vu et permis d'imprimer
Le recteur de l'Académie de Paris
Professeur MALLET.

B I B L I O G R A P H I E

LE FACTEUR RHUMATOÏDE ET SES MOYENS DE DETECTION HABITUELS.

1. COSTE F.

Polyarthrite rhumatoïde - Nosologie - Système rhumatoïde - Hypothèses étiologiques.

Rev. Prat. 1962, XII, 13, 1333

2. DELBARRE F., PELTIER A.,

Les perturbations immunologiques au cours de la polyarthrite rhumatoïde : leur place dans la pathogénie de l'inflammation synoviale.

Bull. Mém. Soc. Med. Hôp. PARIS 1966, 117, 13, 1255.

3. HEIMER R., LEVIN F. M.

On the distribution of rheumatoid factors among the immunoglobulins.

Immunochemistry 1966, 3, 1

4. KAHN M. F.

Le phénomène rhumatoïde. Son intérêt pour le diagnostic des maladies rhumatismales. Essai de reproduction expérimentale.

Thèse de Médecine Paris 1960.

5. KAHN M. F.

Données récentes sur l'immunologie de la polyarthrite rhumatoïde :

1. La spécificité des réactions de dépistage du facteur rhumatoïde.

2. Etude immunologique de deux cas de polyarthrite "rhumatoïde" séro-négative.

Europa Medica, 1964, 2, 104 - 107.

6. MAWAS C., BURTIN P.

Les immunoglobulines humaines. Structure ~ Classification -
Introduction à la pathologie.

Rev. Prat., 1968, XVIII, 11, 1947.

7. MILGROM F., TONDER O.

Multiplicity of rheumatoid factor.

Arthr. and Rheum., 1965, 8, 203 - 213

8. FELTIER A.

Pathogénie et immunologie de la polyarthrite rhumatoïde.

in Progrès en Rhumatologie ~ Paris 1968, 1 vol. Flammarion Ed.

9. TORRIGIANI G., ROITT I. M.

Antiglobulin factors in sera from patients with rheumatoid arthritis
and normal subjects. Quantitative estimation in different immuno-
globulin classes.

Ann. Rheum. Dis., 1967, 26, 334.

10. VAN CAUWENBERGE H., FRANCHIMONT P., LAMBERT P. H., LISIN N.

La P C E reconnaît-elle une origine immunologique ?

Europa Medica 1964, 2, 72 - 85.

IMMUNO CYTOADHERENCE

11. BERENBAUM M. C.

Immunology, 1959, 2, 71.

12. BIOZZI G., STIFFEL C., MOUTON D., LIACOPOULOS-BRIOT M. DECREUSEFOND C., BOUTHILLIER V.
Etude du phénomène de l'immuno cytoadhérence au cours de l'immunisation.
Ann. Inst. Pasteur 110, suppl. n°3, 7 - 32. 1966
13. BIOZZI G., STIFFEL C., MOUTON D., BOUTHILLIER V., DECREUSEFOND C.
Etude des cellules productrices d'anticorps par la méthode de l'immuno cytoadhérence.
Path. Biol. 1967, 15, 402 - 409.
14. BIOZZI G., STIFFEL C., MOUTON D., BOUTHILLIER Y., DECREUSEFOND C.
A kinetic study of antibody producing cells in the spleen of Mice Immunized intravenously with sheep erythrocytes.
Immunology 1968, 14, 1, 7 - 19.
15. NOTA N. R., LIACOPOULOS BRIOT M., STIFFEL C., BIOZZI G.
L'immuno cytoadhérence : une méthode simple et quantitative pour l'étude "in vitro" des cellules productrices d'anticorps.
C. R. Acad. Sc PARIS, 1964, 259, 1277 - 1280.
16. ZAALBERG O. B.
A simple method for detecting single antibody forming cells.
Nature Lond. 1964, 202, 1231.

MATERIEL ET METHODE

RESULTATS.

17. AYRIVIE C.

Les P.C.E. et les critères de l'A.R.A.

Mem. C.E.S. Rhumatologie (Clinique Rhumatologique de l'Hôpital COCHIN) 1965.

18. BACH J. F., DELBARRE F.

Nouvelle méthode de détection du facteur rhumatoïde au niveau cellulaire.

C. R. Acad. Sc. PARIS, 1968, 267, 134.

19. BLOCH MICHEL H., BENOIST M., RIPAULT J., SIAUD J. R.

Arthropathies micro-cristallines associées à une maladie rhumatoïde. A propos de 7 cas. Discussion sur les liens éventuels entre les deux syndromes.

Presse Médicale, 1968, 76, 27, 1311.

20. BRAVO J.F., HERMAN J. H., et SMYTH C. J.

Musculo-skeletal disorder after renal homotransplantation. A clinical and laboratory analysis of 60 cases.

Ann. Int. Med., 1967, 66, 87.

21. CARRIERE J.

P.C.E. à réaction de Waaler-Rose égale ou supérieure à 1/1024.

Etude de 500 observations.

Mémoire pour le C.E.S. de rhumatologie (ronéotypé) 1967.

Clinique de Rhumatologie PARIS.

22. DELBARRE F., KAHAN A., AMOR B., KRASSININE G.
Le ragocyte synovial. Intérêt pour le diagnostic des maladies rhumatismales.
Presse Médicale - Paris, 1964, 72, 2129 - 2131.
23. DELBARRE F., BASSET A., GUIRAUDON C.
La biopsie synoviale du genou (581 examens).
Rev. Prat. 1966, 24, 3193 - 3201.
24. DU PASQUIER P., DAVID CHAUSSE J., KERVELLA A.
Les variations de la réaction de Waaler-Rose au cours de l'évolution des polyarthrites rhumatoïdes.
Rev. Rhum., 1963, 30, 706.
25. JACQUELINE F., PODLIACHOUK L., EYQUEM A.
Evolution du titre hémagglutinant et antiglobulinique au cours des rhumatismes inflammatoires chroniques.
Rhumatologie, 1961, 13, 247 - 262.
26. MONGAN E.Ş. et ATWATER E. C.
A comparison of patients with sero-positive and sero-negative rheumatoid arthritis.
Med. Clin. North America, 1968, 52, 533.
27. MUSTAKALLIO K. K., LASSUS A., WAGER O.
Autoimmune phenomena in syphilitic infection : rheumatoid factor and cryoglobulins in different stages of syphilis.
Int. Arch. Allergy, 1967, 31, 417 - 426.

28. WALDENSTROM J., WINBLAT S., HALLEN J., LUNGMAN S.

The occurrence of serological antibody reagins or similar gamma globulins in condition with monoclonal hypergammaglobulinemia such as myeloma, macroglobulinemia.

Acta Med. Scand., 1964, 276, 5, 619 - 631.

RAPPEL ELEMENTAIRE SUR LES PHENOMENES IMMUNITAIRES.

- 29; ATTARDI G., COHN M., HORIBATA K., LENNOX E. S.

On the analysis of antibody synthesis at the cellular level.

Bact. Rev. 1959, 23, 213.

30. BACH J. F., DARDENNE M.

Signification du phénomène de rosette chez la souris non immunisée.

C.R. Acad. Sc. Paris, 1969, 269 Série D, 791.

31. BURTIN P.

L'origine cellulaire des immunoglobulines.

in HALPERN B. Synthèse cellulaire et structure moléculaire des immunoglobulines. 1 vol. Paris 1969. Dunod Editeur.

32. CAZAL P.

Les fonctions du thymus.

in Pathologie du thymus chez l'adulte ; XXXVIIè Congrès Français de Médecine, 1969, 1 vol., Masson et Cie Editeurs.

33. HALPERN B.

Synthèse cellulaire et structure moléculaire des Immunoglobulines.

1 vol., Paris, Dunod Editeur. 1969.

34. HULLIGER L., SORKIN E.

Synthesis of antibodies by blood leucocytes of the rabbit.
Nature Lond. 1963, 198, 299.

35. JERNE N. K., NORDIN A.A.

Plaque formation in agar by single antibody producing cells.
Science 140, 405, 1963.

36. LANDY M., SANDERSON R. P., BERNSTEIN M. T., JACKSON A. I.

Antibody production by leucocytes in peripheral blood.
Nature Lond., 1964, 204, 1320.

37. NOSSAL G. J . V.

Antibody production by single cells.
Brit. J. Exp. Path., 1958, 39, 544 - 551.

38. Antigen-sensitive cells.

Transpl. Rev. 1969, 1.

SPECIFICITE - SIGNIFICATION - INTERETS.

39. BACH J. F.

Mise en évidence d'une population de lymphocytes particulièrement sensibles à certains immunosuppresseurs.

C. R. Acad. Sc. Paris, 1969, 268 série D, 883 - 884.

40. BACH J.F.

In vivo specific antigen recognition by rosette forming cells (à paraître). Communication personnelle.

41. BLUESTONE R., GOLDBERG L. S., CRACCHIOLO A.
Hidden rheumatoid factor in sero-negative nodular rheumatoid arthritis.
Lancet, 1969, II, 878 - 879.
42. COOMBS R. R. A., FEINSTEIN A., WILSON ANNE B.
Immunoglobulin determinants on the surface of human lymphocytes.
Lancet, 1969, II, 1157 - 1161.
43. DELBARRE F., BASSET F., GUIRAUDON C.
La biopsie synoviale du genou (581 examens)
Rev. Prat., 1966, 24, 3193 - 3201.
44. GUIRAUDON C.
L'histologie de la synoviale dans les rhumatismes inflammatoires.
Soc. Med. Hôp. Paris, 117, 13, 1267 - 1276.
45. Mc CONNEL I., MUNRO A., GURNER B. W., COOMBS R. R. A.
Studies on actively allergized cells I The Cyto-Dynamics and
morphology of Rosette-Forming lymph node cells in mice and inhi-
bition of Rosette Formation with antibody to mouse immunoglobulins.
Int. Arch. Allergy, 1969, 35, 209 - 227.
46. PAVLOVSKY S.,
Etude au microscope optique et électronique du phénomène d'immuno-
cytoadhérence au cours de différents jours de l'immunisation.
Mémoire pour le titre d'assistant étranger. Paris 1967.
47. TORRIGIANI G., ROITT I. M., LLOYD K. N., MARY, CORBETT.
Elevated Ig G antiglobulins in patients with sero-negative rheumatoid
arthritis.
Lancet 1970, I, 14 - 16.

TABLE DES MATIERES

	Pages
Introduction.....	1
Le Facteur Rhumatoïde et ses moyens de détection habituels.	2
L'immuno cytoadhérence.....	8
Matériel et Méthodes.....	13
Résultats.....	19
Interprétation	
. Rappel élémentaire sur les phénomènes immunitaires...	40
. Spécificité.....	47
. Signification.....	52
. Intérêts.....	59
Conclusion.....	64
Bibliographie.....	67

